

Medizinische Fakultät
der
Universität Duisburg-Essen

Aus der Inneren Klinik (Tumorforschung)

Überlebenszeiten von Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom, die in der
Spezialambulanz der Inneren Klinik und Poliklinik (Tumorforschung) des
Universitätsklinikum Essen behandelt wurden
(Erstvorstellungszeitraum 1995-1999)

I n a u g u r a l – D i s s e r t a t i o n
zur
Erlangung des Doktorgrades der Medizin
durch die Medizinische Fakultät
der Universität Duisburg-Essen

Vorgelegt von
Heike Steiniger
aus Essen
2009

Dekan: Herr Univ.-Prof. Dr. med. M. Forsting
1. Gutachter: Herr Univ.-Prof. Dr. med. S. Seeber
2. Gutachter: Herr Priv.-Doz. Dr. med. M. Schmidt

Tag der mündlichen Prüfung: 03. August 2009

I Inhaltsverzeichnis

I.	Inhaltsverzeichnis	3
II.	Einleitung	4
III.	Material und Methoden	8
IV.	Ergebnisse	12
V.	Diskussion	26
VI.	Zusammenfassung	34
VII.	Literaturverzeichnis	35
VIII.	Anhang	42
IX.	Danksagung	45
X.	Lebenslauf	46

II Einleitung

Mit etwa 23% aller malignen Erkrankungen stellt das Mammakarzinom in der westlichen Welt den häufigsten Tumor der Frau dar. Etwa jede 8.-10. Frau erkrankt an diesem Tumor mit einem Erkrankungsgipfel zwischen dem 45. und 65. Lebensjahr. Eine Fernmetastasierung tritt bei ca. 40% aller Mammakarzinome im Verlauf der Erkrankung auf (Parkin 2001 [28]; Welt et al. 2007[46]).

Fernmetastasen sind im Gegensatz zu früheren TNM-Stadiierungen nach UICC (Union International Contre Cancer) definiert als eine Ausbreitung jenseits der ipsilateralen axillären oder supraclavikulären Lymphknotenstationen (UICC 2002 [43]). Hierbei finden sich aber erheblich prognostische Unterschiede bezüglich krankheitsfreiem Intervall, Rezeptorstatus, initialem Lymphknoten-Befall (LK) und Lokalisationsmuster. Ein langes krankheitsfreies Intervall (TTR, time to relapse) geht mit einer deutlich besseren Prognose einher. Auch der initiale Lymphknotenstatus stellt nicht nur einen Ansatz für das Metastasierungsrisiko überhaupt, sondern auch für das dann folgende Überleben mit metastasierter Erkrankung dar (Chang, Hilsenbeck 2004 [8]). Ebenso finden sich Unterschiede zwischen hormonrezeptor-positiver und –negativer Erkrankung (Chang, Hilsenbeck 2004 [8]). Auch die initiale Metastasenlokalisierung spielt eine erhebliche Rolle. So sind initial rein ossäre Metastasen mit einer deutlich längeren Überlebenszeit vergesellschaftet als initial bereits hepatische und/oder pleuropulmonale, sprich viszerale, Manifestationen (Welt et al 2007[46]; Theriault 2004 [42]).

Mit der Expression von Hormonrezeptoren liegt ein prognostisch günstiges Merkmal vor, welches zudem gleichzeitig therapeutische Optionen eröffnet, nämlich die Behandlung mit Hormonmodulatoren, deren Einsatz auch in metastasierter Situation z.B. bei rein ossärer Filialisierung von ausgesprochen langem Nutzen sein kann (Welt et al. 2007 [46]). Dadurch kann ermöglicht werden, zunächst auf die nebenwirkungsreicheren Zytostatika zu verzichten und diese erst später einzusetzen. Andererseits kann man aber auch bei initial hohem Remissionsdruck zunächst eine Rückbildung der Erkrankung durch den gezielten Einsatz einer zytostatischen Therapie induzieren, um dann durch Hormonmodulation eine Erhaltungstherapie einzuleiten (Kloke et al. 1999 [18]).

Aber auch das Vorliegen von prognostisch ungünstigen Merkmalen kann direkte therapeutische Optionen eröffnen, wie zum Beispiel der Nachweis einer Her2/neu-Überexpression. Hier stellt der rekombinante, humanisierte monoklonale Antikörper Trastuzumab seit einigen Jahren eine sehr wirksame und bedeutende Therapieoption dar (Slamon et al. 2001 [³⁸]; Piccart-Gebhart et al. 2005 [²⁹]).

Das therapeutische Arsenal hat sich in den letzten Jahrzehnten erheblich erweitert. So standen in den 60er Jahren noch keine Anthrazykline oder gar Taxane zur Verfügung, welche in neuerer Zeit sowohl die Ergebnisse der adjuvanten Therapie als auch die Situation in der Metastasierung signifikant verbessert haben (Welt et al. 2007 [⁴⁶]). Derzeit gelten mehr als 12 verschiedene Chemotherapeutika (Taxane, Anthrazykline, Vinvaalkaloide, Alkylanzien, 5-FU- und Platinderivate, etc), mindestens 6 Hormonmodulatoren (Tamoxifen, 3 Aromatasehemmer, Fulvestrant, Gestagene), 2 Antikörper mit unterschiedlichen Ansatzpunkten (Trastuzumab gegen den epidermalen Wachstumsfaktor Her2, Bevacizumab gegen vaskuläre Wachstumsfaktoren) sowie der supportive Einsatz von Bisphosphonaten als etabliert (Welt et al. 2007 [⁴⁶]). Eine optimale Sequenz zum Einsatz all dieser Substanzen mit dem Ziel einer maximalen Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit bei möglichst guter Lebensqualität ist hingegen insbesondere für die metastasierte Erkrankung nicht bekannt (Welt et al. 2007 [⁴⁶]).

In der internationalen Literatur werden Überlebenszeiten für das metastasierte Mammakarzinom mit 12-24 Monaten angegeben (Ellis et al. 2004 [¹³]; O'Shaughnessy et al. [²⁷]). Bezüglich der zu erwartenden Verlängerung der Zeit bis zur Progression (time to progression, TTP) durch den Einsatz einer etablierten Substanz werden Zeiträume von ca. 6-9 Monaten angegeben (Welt et al. 2007 [⁴⁶]). Dabei werden derzeit stetig neue Substanzen insbesondere im Bereich der Tyrosinkinaseinhibitoren und Antiangiogenesefaktoren mit teilweise erfreulichen Ansprechraten (RR) geprüft. Erst seit kurzer Zeit zugelassen ist der Tyrosinkinasehemmer Lapatinib, ein kleines, oral verfügbares Molekül, welches die Tyrosinkinasen der Rezeptoren sowohl von her1 als auch her2 blockiert. Bei Patientinnen mit Her2-positivem Mammakarzinom mit Trastuzumab-Vorbehandlung erzielt diese Substanz noch erfreuliche Ansprechraten und eine Zeit bis zur Progression von 8,5 Monaten im Vergleich zu 4,5 Monaten bei der Kontrollgruppe, die die Substanz nicht erhielt (Cameron et al. 2008 [⁶]). Darüber hinaus trat seltener eine cerebrale Metastasierung auf, da Lapatinib im Gegensatz zu dem Antikörper Trastuzumab in das zentrale Nervensystem (ZNS) überzutreten scheint

(Spector et al. 2006 [39]; Lin N.U. et al. 2007 [20]). Dies stellt eine deutliche Verbesserung für diese Patientengruppe, bei der ZNS-Metastasen häufig vorkommen, dar.

Es ist anzunehmen, dass die weitere Steigerung der Anzahl auf unterschiedliche Weise wirksamer Substanzen nicht nur einen Einfluss auf die TTP, sondern auch auf die Gesamtüberlebenszeit bei Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom hat. Der Versuch den Nachweis dieses Vorteils in einer prospektiv angelegten Studie zu erbringen, dürfte jedoch zum Scheitern verurteilt sein angesichts der Vielzahl der sich aus den oben genannten wirksamen Substanzen (und deren Kombination) ergebenden Behandlungssequenzen (Welt et al 2007 [46]). Aus vermutlich demselben Grunde konnten auch nur für sehr wenige innovative Einzelsubstanzen Verbesserungen der Gesamtüberlebenszeiten prospektiv randomisiert nachgewiesen werden (Slamon et al 2001 [38]). Zum Teil gelang dieser Nachweis jedoch auch nur in Studien mit suboptimalen Folgetherapien im Kontrollarm (O'Shaughnessy et al. [27]; Feher et al 2005 [14]) was als Hinweis darauf gewertet werden muss, dass die Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms nur durch besonders erfahrene und qualifizierte Therapeuten erfolgen sollte. Zusammenfassend erscheint eine retrospektive Auswertung, ob sich die Überlebenszeiten der Patientinnen im Laufe der Zeit (so z.B. durch die Behandlung mit Anthrazyklinen seit den 70er, mit Taxanen seit Anfang der 90er, Aromatsehemmer seit Ende der 90er Jahre, Trastuzumab seit 2006 möglich), insgesamt verbessert haben, realistischer.

Zu dieser Fragestellung wies eine groß angelegte retrospektive Untersuchung des M. D. Anderson Cancer Centers (Houston, Texas) einen kontinuierlichen Anstieg der Überlebensraten bei Patientinnen mit rezidiertem und metastasiertem Mammakarzinom bereits zwischen 1974 und 2000 nach (Giordano et al. 2004 [15]). Auch andere internationale Untersuchungen scheinen diese Tendenzen zu bestätigen wie die Kohorten-Studie der BC Cancer Agency, welche bei Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom eine Steigerung der medianen Überlebensraten von ursprünglich 435 Tagen im Zeitraum 1991-1992 auf 611 Tage im Zeitraum 1999-2001 aufweisen konnte (Chia et al. 2003 [9]; Arveux et al. 2003 [1]).

Andererseits wurden speziell in Deutschland mehrfach Diskussionen über die Grundlagen der Behandlung metastasierter Tumorerkrankungen entfacht, die insbesondere auf der Auswertung der Daten des Tumorregisters München beruhten, welche nach Interpretation der Autoren keine Verbesserung durch neue

chemotherapeutische Möglichkeiten erkennen lässt (Blech 2004 [4]; Schlesinger-Raab et al. 2005 [34]). Dem widersprechen die klinischen Erfahrungen der Therapeuten in der Inneren Klinik (Tumorforschung) des Universitätsklinikums Essen, denen zu Grunde liegt, dass auch bei sehr späten systemischen Therapielinien in vielen Fällen noch eine längerfristige Tumorrückbildung dokumentiert werden kann. Ebenso können im Einzelfall bei weit fortgeschrittener Erkrankung auch lokoregionäre Therapiemaßnahmen wie eine interarterielle Leberchemoperfusion noch erfolgreich sein (Schneebaum et al. 1994 [35]; Talamonti 2004 [40]). Dabei gibt es sowohl für die systemische Therapie als auch die lokoregionären Maßnahmen beim metastasierten Mammakarzinom (ähnlich wie bei anderen Tumorentitäten auch) spätestens ab der 3. Therapielinie mangels wissenschaftlicher Daten keine klare Maßgabe hinsichtlich des Vorgehens (Kreienberg 2008 [19]).

Es stellt sich somit die Frage, welche medianen Gesamtüberlebenszeiten in einer spezialisierten Klinik erreicht werden und ob diese im Laufe der Zeit dank neuer Behandlungsmöglichkeiten gesteigert werden konnten. In der Inneren Klinik (Tumorforschung) des Universitätsklinikums Essen wurden daher im Rahmen eines Gesamtprojekts die Daten von Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom in 5-Jahres Kohorten (1990-1994 und 1995-1999, geplant auch 2000-2004) zwecks retrospektiver Analyse zusammengefasst. Auf Grund unterschiedlicher Aktenarchivierung erfolgte dabei die Auswertung der in der Spezialambulanz der Poliklinik, bzw. der vom damaligen Klinikdirektor Herrn Prof. Dr. Siegfried Seeber persönlich behandelten Patientinnen getrennt. Erste Ergebnisse hierzu wurden bereits veröffentlicht (Seeber et al. 2006 [36], Pohlkamp 2006 [30]).

Mit der hier vorliegenden Untersuchung erfolgte die retrospektive Ermittlung der Überlebenszeiten derjenigen Patientinnen, die sich zwischen 1995 und 1999 mit der Diagnose eines metastasierten Mammakarzinoms in der Spezialambulanz der Inneren Klinik (Tumorforschung) des Universitätsklinikums Essen erstmalig vorstellten und in der Folge behandelt wurden. Dabei wurden – wegen der oben beschriebenen unterschiedlichen Prognose - besonders die Unterschiede bezüglich des Hormonrezeptorstatus und des Metastasierungsmusters (ossär gegen viszeral) herausgearbeitet. Diese Datenauswertung erfolgte im Jahr 2006, so dass für alle im genannten Zeitraum erstmals vorstellig gewordenen Patientinnen eine Nachbeobachtungsdauer von mindestens 6 Jahren gewährleistet war.

III Material und Methoden

Es handelt sich hier um eine retrospektive Untersuchung, welche alle Patientinnen einbezieht, die sich im Fünfjahres-Zeitraum zwischen 1. Januar 1995 und 31. Dezember 1999 erstmalig ambulant mit der Diagnose eines metastasierten Mammakarzinoms in der Spezialambulanz der Inneren Klinik (Tumorforschung) des Universitätsklinikums Essen vorstellten und therapiert wurden.

Eingeschlossen wurden nur Patientinnen mit Fernmetastasen, nicht jedoch mit Lokalrezidiven oder ipsilateralen und cervikalen Lymphknoten. Berücksichtigt wurden sowohl Patientinnen, bei denen bei Erstvorstellung die entsprechende Diagnose bereits bestand, als auch solche, die sie weiteren Verlauf entwickelten (und initial nur zur Überprüfung des adjuvanten Therapiekonzepts oder zur Nachsorge vorstellig wurden).

Insgesamt wurden 243 Patientinnenakten gesichtet. Es wurden 7 Patientinnen ausgeschlossen, die lediglich zur Beratung in unserer Klinik vorgestellt wurden. Auch Patientinnen, die maximal dreimal vorstellig und somit nicht dauerhaft in unserer Klinik betreut wurden, gingen in die Auswertung nicht ein (13 Fälle). Patientinnen, die bereits nach drei oder weniger Vorstellungen verstarben, wurden in der Auswertung ausdrücklich berücksichtigt. Ebenso berücksichtigt wurden Patientinnen, die sich zur Behandlung im Rahmen einer Studie vorstellten und nach deren Abschluss die weiteren Therapien aus Praktikabilitätsgründen z.B. heimatnah durchführen ließen, auch wenn zum Teil keine weiteren Therapien erfolgten. Weiterhin hatte eine Patientin lediglich ein Lokalrezidiv, sowie 3 weitere nur axilläre Lymphknotenmetastasen, welche wie oben erläutert, im Rahmen dieser Untersuchung ebenfalls als Lokalrezidiv und nicht als Metastasierung gewertet und somit ausgeschlossen wurden.

Schwere internistische Begleiterkrankungen, welche bereits vor der Tumorerkrankung bestanden und die Durchführung einer konsequenten Tumorthherapie beeinflussen könnten, galten als Ausschußkriterium (z.B. Herzinsuffizienz NYHA IV oder terminale Niereninsuffizienz). Dies traf auf keine Patientin zu. Somit wurden insgesamt 24 Patientinnen ausgeschlossen und daraus resultierte eine verbleibende Untersuchungsgruppe von insgesamt 219 Patientinnen.

Zu den primär für jede Patientin erhobenen Basisdaten zählten Alter, Datum der Erstdiagnose der Primärerkrankung, Histologie, Hormonrezeptorstatus, Her2/neu-Status, Krankheitsstadium und Lymphknotenstatus bei Diagnose der Primärerkrankung, operatives Vorgehen (Brust erhaltendes Vorgehen, Ablatio mammae, Lymphknoten-Sampling), Anzahl, Dauer und Art adjuvant durchgeführter Therapien, adjuvante Strahlentherapie, Datum und Lokalisation der erstmalig festgestellten Metastasierung, Datum der Feststellung und Lokalisation weiterer im Verlauf aufgetretener Metastasen und Sterbedatum, bzw. Datum des letzten Kontaktes. Zusätzlich wurden für Patientinnen, die ab der Diagnosestellung einer Metastasierung mindestens 48 Monate (4 Jahre) überlebten, Anzahl, Dauer und Art der palliativen Therapieregime exakt dokumentiert, um den Verlauf dieser von uns so definierten „Langzeitüberlebenden“ genauer zu charakterisieren.

Aus den Informationen der Basisdaten wurden 4-Jahres- und 5-Jahres-Überlebensraten für die Gesamtgruppe untersucht und die mediane Überlebenszeit berechnet. Das Auftreten verschiedener Risikomerkmale wurde ebenfalls als Kriterium für die Definition bestimmter Untergruppen betrachtet. Das krankheitsfreie Intervall nach adjuvanter Therapie (TTR, time to relapse) sowie Erkrankungsstadium bei Erstdiagnose wurde den entsprechenden Überlebenszeiten gegenüber gestellt. Ebenso wurde der Einfluss des Hormonrezeptorstatus untersucht.

Die Bestimmung einer möglichen Her2/neu-Überexpression war im genannten Untersuchungszeitraum noch aufwendig und wurde nicht in der allgemeinen Routine durchgeführt, sodass dieses Prognosemerkmal - soweit vorhanden - zwar dokumentiert, aber in der Auswertung nicht berücksichtigt wurde.

Beidseitige Mammakarzinome wurden dokumentiert und bei der Auswertung wurde als krankheitsfreies Intervall bis zur Metastasierung jeweils der kürzere Zeitraum gewertet. Diese Spanne ist nur bei der Betrachtung der Prognose in Abhängigkeit von der Zeit bis zum Rezidiv bedeutsam.

Ferner wurde die Bedeutung der Metastasenlokalisierung gesondert betrachtet. So wurden Patientinnen mit initial ausschließlich ossärer Metastasierung denjenigen mit initial extraossärer Metastasierung gegenübergestellt, um die unterschiedliche Prognose beider Gruppen herauszuarbeiten. Ergänzend hierzu wurde auch die Überlebenszeit aller betroffenen Patientinnen ab dem Zeitpunkt untersucht, an dem sich im Verlauf der Erkrankung erstmals eine extraossäre Metastasierung

manifestierte. Eine im Vergleich zu ossären Metastasierungen ungünstigere Prognose ist üblicherweise mit dem Auftreten einer viszeralen Metastasierung verbunden (Ellis et al. 2004 [¹³]), worunter wir sämtliche ein Organ betreffende oder gefährdende Metastasierungen gefasst haben (in dieser Auswertung: Leber, Lunge, Pleura, Mediastinum, Peritoneum, Perikard, Gehirn, Knochenmark, Meningen, Retroperitoneum, Ovar, Nebenniere, Aderhaut, Milz, Pankreas). Die Überlebenszeit ab Diagnosestellung einer solchen „Problemmetastasierung“ wurde deshalb bei allen betroffenen Patientinnen ebenfalls betrachtet.

Überlebensraten von Patientinnen mit bereits bei Diagnose des Rezidivs dokumentierten pleuralen und/oder pulmonalen, bzw. hepatischen Filiae wurden ebenfalls jeweils gesondert untersucht, da diese in der untersuchten Gesamtgruppe die häufigsten viszeralen Metastasierungsorte darstellten, die sämtlich als prognostisch besonders ungünstig gelten (Talamonti 2004 [⁴⁰]; Metzner et al. 2004 [²²]).

Insbesondere das Auftreten einer zentralnervösen Beteiligung im Sinne einer Meningeosis carcinomatosa oder zerebraler Filiae stellt in der Regel den limitierende Faktor für das Gesamtüberleben dar (DeAngelis 2004 [¹¹]; Ramakrishna et al. [³²]) und wurde deshalb ebenfalls gesondert ausgewertet.

Weiterhin erfolgte eine detaillierte Auswertung von Langzeitüberlebenden (in dieser Untersuchung definitionsgemäß > 48 Monate ab Metastasierung) nach Anzahl und Verabreichungsdauer der insgesamt angewandten chemotherapeutischen Regime. Zur Veranschaulichung erfolgten grafische Darstellungen je eines Erkrankungsverlaufs einer Langzeitüberlebenden mit Hormonrezeptor-positivem Mammakarzinom mit primär ossärer Metastasierung, bzw. mit Hormonrezeptor-negativer Erkrankung mit primär viszeraler Metastasierung (s. Anhang).

Die Zugrundelegung des Datums der Erstvorstellung anstatt der Erstdiagnose einer Metastasierung als primäres Kriterium für Ein- oder Ausschluss der Patientinnen in dieser Untersuchung mit Zuordnung in eine der 5-Jahres-Kohorten (s.o.) liegt darin begründet, dass die Patientenakten im hiesigen Archiv in der Reihenfolge der Erstvorstellungsdaten archiviert wurden. Eine Auswahl nach Erstdiagnosedaten der Metastasierung wäre mit einem ungleich höheren und kaum realisierbaren Aufwand an Aktenrecherche verbunden gewesen.

Alle Überlebenszeiten wurden in Monaten angegeben. Wenn nur der Monat, aber nicht das exakte Datum eines Ereignisses - zum Beispiel des Auftretens einer Metastasierung – bekannt war, wurde das Ereignis auf den ersten Tag des betreffenden Monats datiert.

Die Auswertung und Gruppierung der erhobenen Daten erfolgte mit Hilfe einer Microsoft Access®- sowie Microsoft Excel®-Software sowie dem Add-on Programm Winstat®.

IV ERGEBNISSE

IV.1 Basismerkmale der untersuchten Gruppe

Von den 243 Patientinnen, die sich im Zeitraum zwischen 1995 und 1999 erstmals mit der Diagnose eines metastasierten Mammakarzinoms in der Spezialambulanz der Inneren Klinik (Tumorforschung) vorstellten, konnten insgesamt 219 ausgewertet werden (s. III, Material und Methoden). Davon haben 16 Patientinnen bis zum Zeitpunkt der Datenauswertung überlebt (Stand 31.12.2006). Für eine Patientin ließ sich kein Sterbedatum eruieren, sodass sie mit dem letzten Kontaktdatum ausgewertet wurde.

Insgesamt überlebten 24,2% der Patientinnen der Gesamtgruppe 4 Jahre und die 5-Jahresüberlebensrate lag bei 19,2%. Im Median überlebten Patientinnen dieses Kollektivs 25 Monate ab Diagnosestellung der Metastasierung (Spannweite 1,7 Monate bis 179,4 Monate).

Zunächst wurde die Verteilung der Östrogen (ER) und Progesteronrezeptoren (PR) betrachtet. Insbesondere wird diese Verteilung auch nach beiden Rezeptoren aufgeschlüsselt dargestellt. Im weiteren Verlauf wurden Patientinnen, deren Tumor mindestens einen Hormonrezeptor exprimiert (also Östrogenrezeptor- (ER) u./o. Progesteronrezeptor (PR) positiv), als Hormonrezeptor-positiv klassifiziert. Für 11,9% der Patientinnen lagen keine Angaben zum Hormonrezeptorstatus vor (26 Fälle).

	Positiv	Anzahl	negativ	Anzahl	unbekannt	Anzahl
ER u./o.PR	54,34%	119	33,79%	74	11,87%	26
ER	40,18%	88	43,38%	95		
PR	42,01%	92	41,10%	90		

Tabelle 1 Verteilung der Hormonrezeptoren im Gesamtkollektiv; N=219, ER=Östrogenrezeptor, PR=Progesteronrezeptor

In Bezug auf das Metastasierungsrisiko wurde das Stadium nach UICC (Union International Contre Cancer) bei Erstdiagnose betrachtet. Aufgrund des teilweise langen Intervalls zwischen Erstdiagnose und Metastasierung, konnte bei 3 Patientinnen das initiale Tumorstadium nicht mehr eruiert werden. Die Besonderheit eines Carcinoma in situ (Tis) fand sich bei keiner der Patientinnen. Bei 22 Patientinnen bestand bereits bei Erstdiagnose ein metastasiertes Stadium (Stadium IV). Beiseitige Karzinome traten bei 12 Patientinnen auf und wurden auch einzeln dokumentiert, wobei im Weiteren bei der Auswertung bezüglich des krankheitsfreien Intervalls bis zur Metastasierung jeweils der kürzere Zeitraum gewertet wurde.

Stadium n. UICC	Fälle	N=219	Angabe in Prozent (%)
Stadium I	27 Fälle		12,3 %
Stadium IIa	62 Fälle		28,3%
Stadium IIb	51 Fälle		23,3%
Stadium IIIa	40 Fälle		18,3%
Stadium IIIb	14 Fälle		6,4%
Stadium IV	22 Fälle		10,0%
nicht bekannt	3 Fälle		1,4%

Tabelle 2 Verteilung des Tumorstadiums nach UICC bei Diagnose des Primärtumors

Der Anteil der Patientinnen, die irgendwann im Laufe ihrer Erkrankung eine hepatische Metastasierung entwickelten, lag in diesem Patientenkollektiv bei 59,5% (128 Fälle). Eine pulmonale Metastasierung im Gesamtverlauf ihrer Erkrankung entwickelten 54,8% (120 Fälle) der Patientinnen. Schon initial, d.h. bei Erstdiagnose der Metastasierung fanden sich bei 33,3% der Patientinnen hepatische (73 Fälle) und bei 41,1% der Patientinnen pleuropulmonale Manifestationen (90 Fälle). Eine cerebrale Metastasierung als besonders ungünstigstes Merkmal fand sich im Laufe der Erkrankung bei 41 Patientinnen (18,7%). Schon zu Beginn der Metastasierung fanden sich cerebrale Herde nur bei 4 Patientinnen (1,8%).

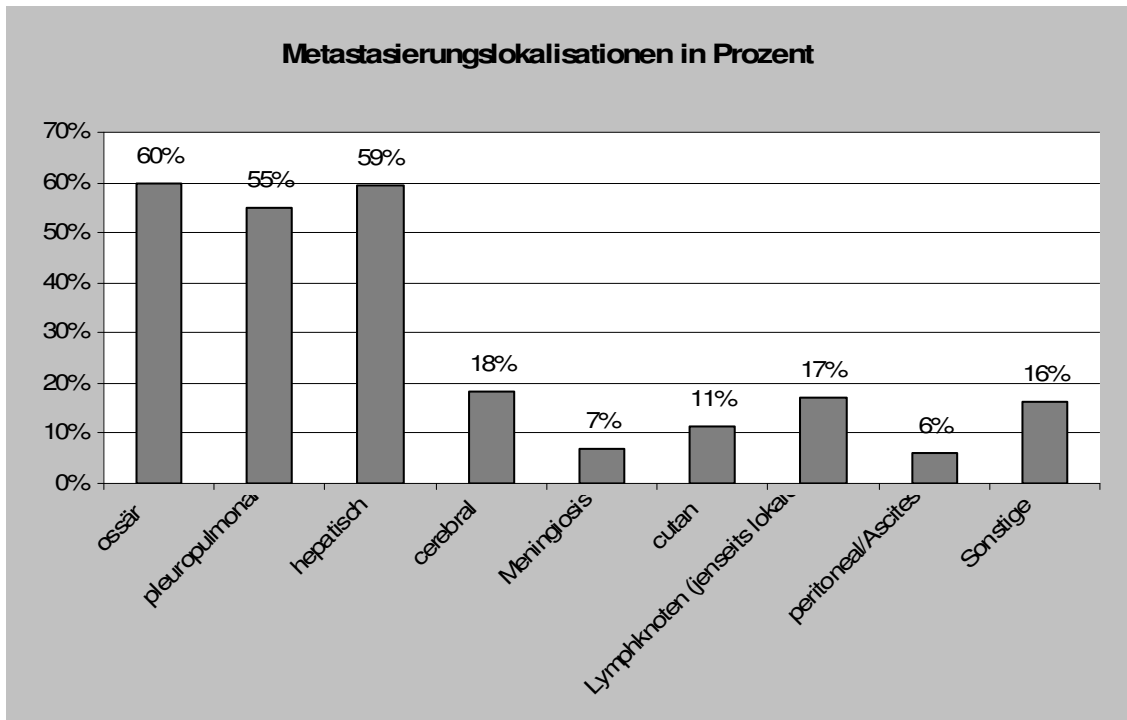


Abbildung 1 Verteilung der häufigsten Metastasierungslokalisationen in Prozent der Gesamtgruppe

IV.2 Bedeutung des primären Lymphknotenstatus sowie des Tumorstadiums

Im Folgenden wird das Gesamtüberleben in Bezug auf initiales Tumorstadium und des Lymphknotenstatus dargestellt. Für 3 Patientinnen konnte kein exaktes Tumorstadium angegeben werden, da hierfür erforderliche Daten zum Teil fehlten. Patientinnen mit Erkrankungen im Stadium 0 nach UICC (Tis) kamen in diesem Kollektiv nicht vor.

Stadium n. UICC	Fälle N=219	Mediane Überlebenszeit in Monaten
n. def.	3 Fälle	54,5 (Spannweite 38,2-68)
Stadium 0	0 Fälle	-
Stadium I	27 Fälle	29,2 (Spannweite 4,4-114)
Stadium IIa	62 Fälle	30 (Spannweite 1,7-179,4)
Stadium IIb	51 Fälle	23,1 (Spannweite 3,3-100,4)
Stadium IIIa	40 Fälle	23,6 (Spannweite 3-107,23)
Stadium IIIb	14 Fälle	13,3 (Spannweite 4,4-110,6)
Stadium IV	22 Fälle	37,7 (Spannweite 6,2-134,9)

Tabelle 3 Mediane Überlebenszeit in der Gesamtgruppe in Abhängigkeit vom Erkrankungsstadium bei initialer Diagnosestellung

Dabei fiel auf, dass für Patientinnen, bei denen schon initial, das heißt bei initialer Diagnosestellung der Erkrankung, eine Metastasierung bestand, deutlicher längere Überlebenszeiten (ab dem Zeitpunkt der Metastasierung) beobachtet wurden, als z.B für Patientinnen, deren Erkrankung sich zunächst in einem günstigeren Tumorstadium befand.

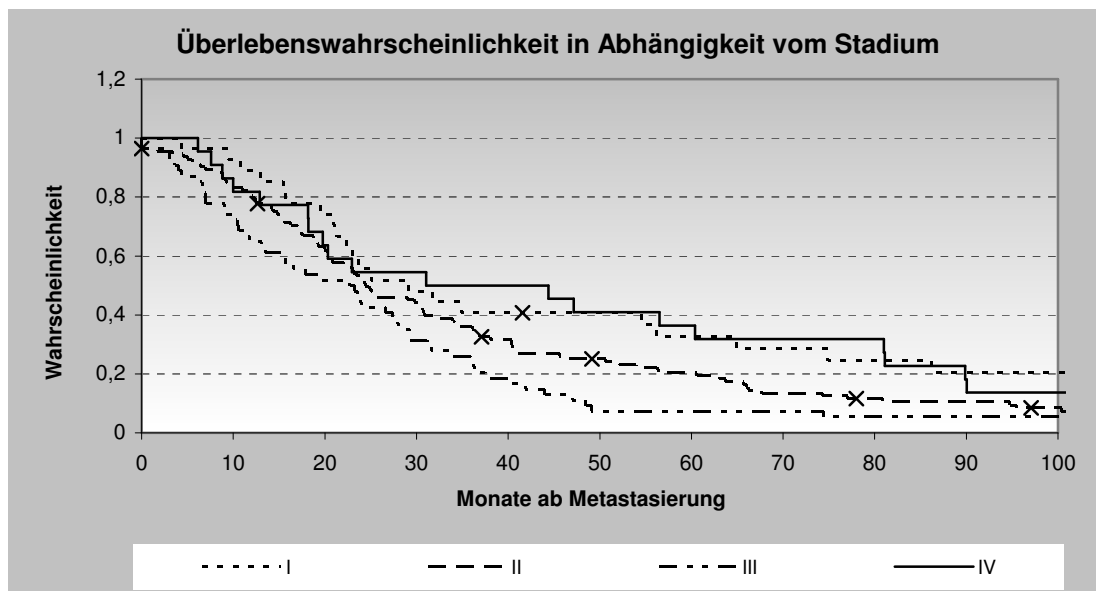


Abbildung 2 Überlebenswahrscheinlichkeit ab Zeitpunkt der Metastasierung in Abhängigkeit vom Tumorstadium bei initialer Diagnosestellung

Eine Aufschlüsselung der Ergebnisse wurde auch bezüglich des initialen Lymphknotenstatus durchgeführt, wobei lediglich nach nodalpositiv (ipsilateraler Lymphknotenbefall axillär nachgewiesen) und nodalnegativ (kein Lymphknotenbefall der ipsilateralen Axilla) unterschieden wurde.

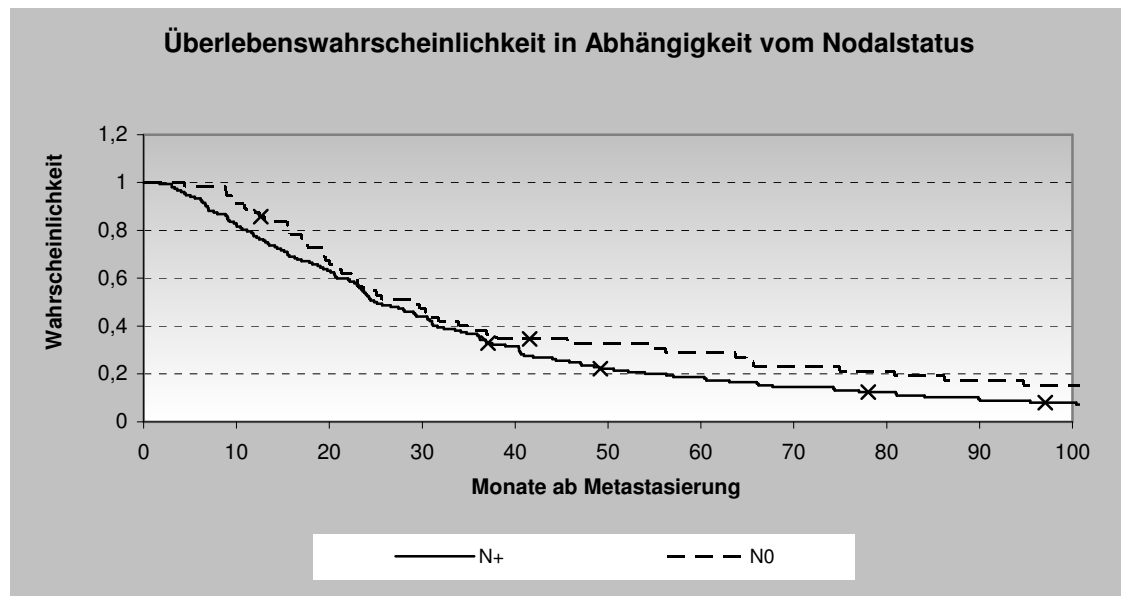


Abbildung 3 Überlebenswahrscheinlichkeit in Monaten ab dem Zeitpunkt einer Metastasierung in Abhängigkeit vom initialen Nodal-Status

IV.3 Bedeutung der Hormonrezeptorexpression

Wie bereits dargestellt lag die mediane Überlebenszeit ab der Diagnose einer Metastasierung in diesem Patientenkollektiv bei 25 Monaten (Spannweite 1,7-179,4 Monate). Hierbei bestehen erhebliche Unterschiede zwischen Hormonrezeptor-positiven und Hormonrezeptor-negativen Erkrankungsfällen. So lag die mediane Überlebenszeit bei den Hormonrezeptor-positiven Fällen bei 30,7 Monaten mit einer Spannweite von 3,35 Monaten bis 179,41 Monaten, bei Hormonrezeptor-negativer Erkrankung hingegen nur im Median bei 19,3 Monaten (Spannweite 1,7 bis 130,1 Monate).

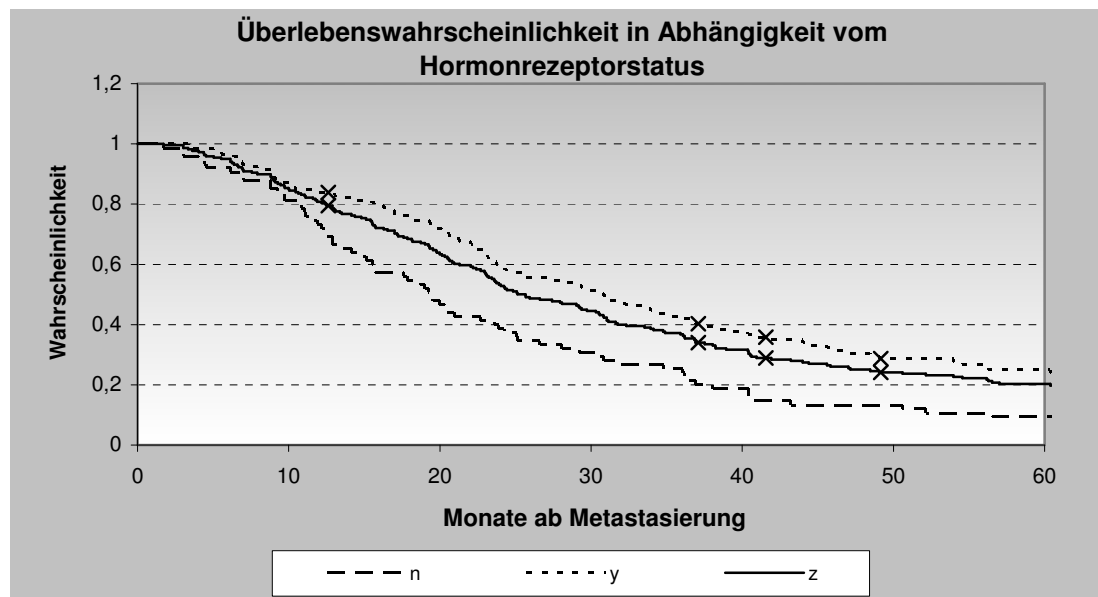


Abbildung 4 Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom Hormonrezeptorprofil; n=negativ, y=positiv, z=Gesamtgruppe

Fast ein Viertel der Patientinnen mit metastasierter Erkrankung lebte länger als 4 Jahre. Bei den hormonrezeptor-positiven Erkrankungen lag das 4 Jahres- bzw. 5-Jahresüberleben sogar bei 28,8% bzw. 22,3%. Mit 13,3% für das 4-Jahres- und 9,3% für das 5-Jahresüberleben lagen die entsprechenden Werte bei den Hormonrezeptor-negativen Karzinomen deutlich darunter. Dies wird auch noch mal in der Abbildung 5 veranschaulicht.

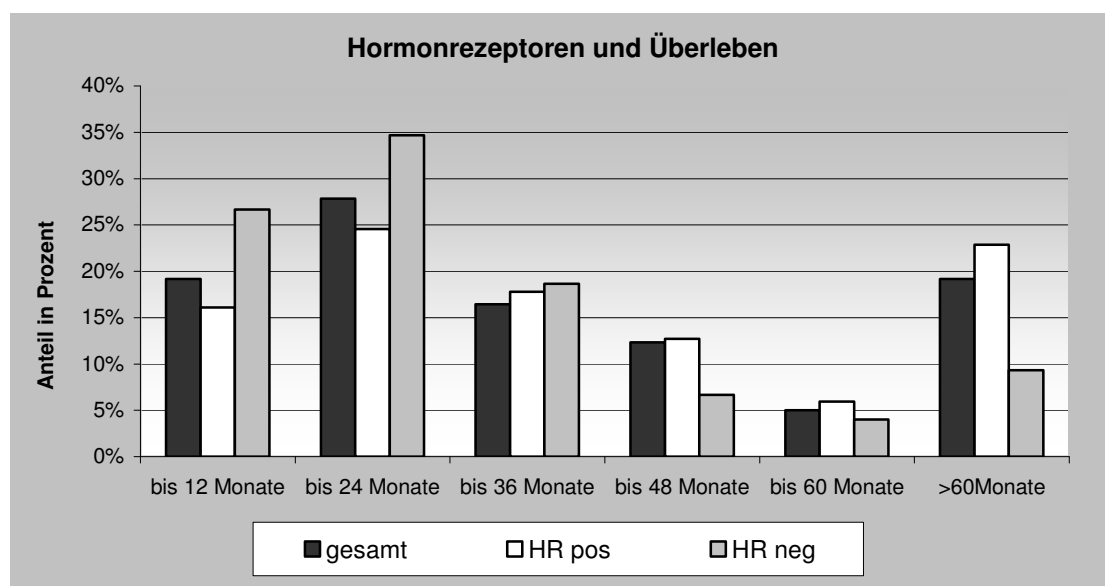


Abbildung 5 Staffelung der Überlebenszeiten in Prozent ab dem Zeitpunkt einer Metastasierung unterschieden nach Hormonrezeptorstatus

Das Ansprechen auf eine hormonmodulatorische Therapie (HTX) und insbesondere die Dauer bis zur Notwendigkeit einer Chemotherapie (CTX) hatte in diesem Patientinnenkollektiv einen hohen prognostischen Wert bezüglich des Gesamtüberlebens. In der von uns definierten Untergruppe der „Langzeitüberlebenden“ (Überlebenszeit ab erster Metastasierung ≥ 48 Monate) wiesen Patientinnen mit einer Dauer der HTX-CTX-Sequenz von bis zu 36 Monaten (inklusive initial adjuvant chemotherapeutisch behandelter Patientinnen) eine mediane Überlebenszeit von 57 Monaten (48,5-179,4 Monate) und eine 5-Jahres-Überlebensrate von 72,7%% auf. Patientinnen mit einer HTX-CTX-Sequenz von mehr als 36 Monaten Dauer erreichten hingegen eine mediane Überlebenszeit von 77,6 Monaten (64,8 bis 100,4 Monate) und ein 5-Jahres-Überleben von 100%.

IV.4 Bedeutung des krankheitsfreien Intervalls

Aufgrund der prognostischen Bedeutsamkeit erfolgte auch die Untersuchung der Auswirkung des krankheitsfreien Intervalls (TTR, time to relapse) auf die Überlebenszeit. Die vorliegende Untersuchung ergab, dass Patientinnen, welche ein krankheitsfreies Intervall von weniger als 18 Monaten bis zum ersten Nachweis einer Metastasierung aufwiesen (51 Fälle), eine mediane Überlebenszeit von nur 15,7 Monate (Spannweite 1,7-130,1 Monate) aufwiesen. Dagegen erreichten Patientinnen mit einem TTR von 18-36 Monaten (57 Fälle) eine bessere mediane Überlebenszeit von 28,1 Monaten (Spannweite 5-125,8) und Patientinnen mit einem Intervall von mehr als 36 Monaten (86 Fälle) sogar eine mediane Überlebenszeit von 32,1 Monaten (Spannweite 3-179,4 Monate). Patientinnen, bei denen bei Diagnosestellung der Tumorerkrankung bereits eine Metastasierung nachgewiesen wurde (22 Fälle), überlebten im Median genau solange, nämlich 31 Monate mit einer Spannweite von 6,2-134,9 Monaten.

Krankheitsfreies Intervall (TTR)	N	Mediane Überlebenszeit (in Monaten ab Diagnose einer Metastasierung)
<18 Monate	51 Fälle	15,7 (Spannweite 1,7-130,1)
18-36 Monate	57 Fälle	28,1 (Spannweite 5-125,8)
>36 Monate	86 Fälle	32,1 (Spannweite 3-179,4)

Tabelle 4 Mediane Überlebenszeit in Abhängigkeit vom krankheitsfreien Intervall (TTR)

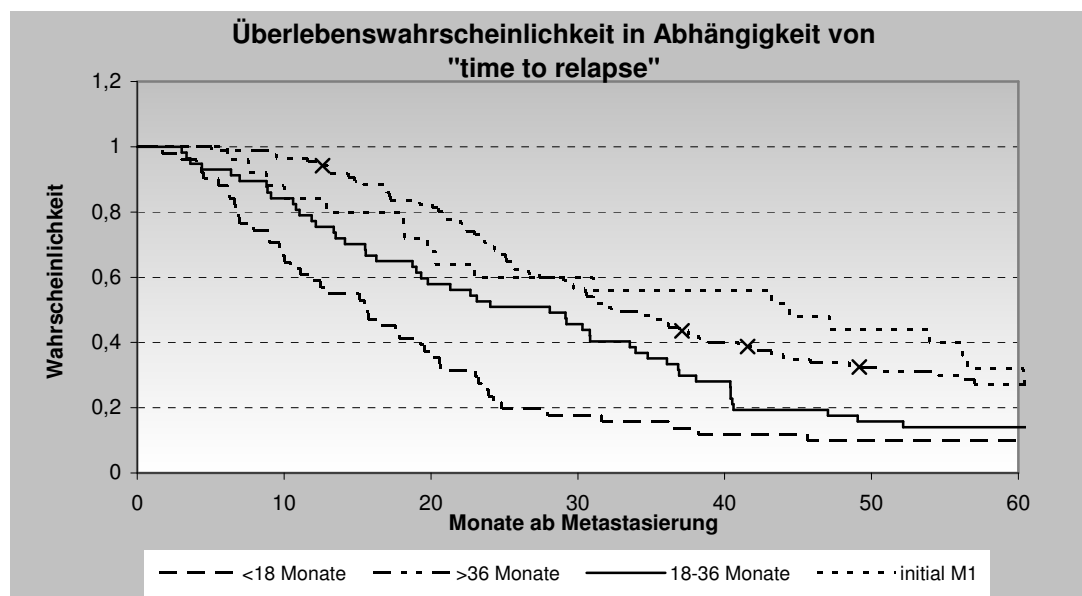


Abbildung 6 Überlebenswahrscheinlichkeit ab dem Zeitpunkt einer Metastasierung in Abhängigkeit vom krankheitsfreien Intervall (time to relapse)

IV.5 Bedeutung der Metastasenlokalisierung

Von den 219 auswertbaren Patientinnen wurde bei 44 Patientinnen das Rezidiv mit einer rein ossären Metastasierung diagnostiziert. Definitionsgemäß durften in dieser Auswertung keine anderen Organmetastasen in den folgenden 3 Monaten beschrieben werden. Davon hatten 8 Patientinnen eine rein ossäre Metastasierung im Gesamtverlauf der Erkrankung. Diese 44 Patientinnen erreichten eine mediane Überlebenszeit von 38,8 Monaten (Spannweite 6,18 bis 179,41 Monate) mit einem 4-Jahres-Überleben bei 40,9% bzw. 5-Jahres-Überleben bei 34,1% der Patientinnen.

	Mediane Überlebenszeit in Monaten	4-Jahres- Überleben	5-Jahres- Überleben
Initial nur ossäre Metastasen (44 Patientinnen)	38,8 (Spannweite 6,25-179,41)	40,9%	34,1%
Initial extraossäre Metastasen (175 Patientinnen)	23,5 (Spannweite 1,71-130,1)	20,6%	16,0%

Tabelle 5 Mediane Überlebenszeit in Monaten in Abhängigkeit vom Metastasierungsmuster bei erstmaligem Nachweis einer Fernmetastasierung

Bei insgesamt 211 Patientinnen wurde im gesamten Krankheitsverlauf zu einem beliebigen Zeitpunkt eine extraossäre Manifestation diagnostiziert, was dann mit einer deutlichen Verschlechterung der Prognose einherging. Wie in Abschnitt IV.1 dargestellt, traten am häufigsten pleuropulmonale sowie hepatische Metastasen auf, deren Einfluss auf die Überlebenszeiten hier besonders betrachtet werden soll. Dabei wurden sowohl alle Patientinnen, die irgendwann im Verlauf der Erkrankung diese Manifestationen entwickelten, als auch diejenigen, welche sie bereits initial, d.h. zur Diagnose der Metastasierung aufwiesen, ausgewertet. Aufgrund der äußerst schlechten Prognose sollen aber auch die Ergebnisse bei cerebro-meningealen Metastasierungen besonders beleuchtet werden.

Die mediane Überlebenszeit ab dem Auftreten einer extraossären Metastasierung im Gesamtverlauf der Erkrankung betrug für die Gesamtgruppe 23,5 Monate (Spannweite 0,72 bis 130,1 Monate) mit einem 4 Jahresüberleben von 18,9% und 5-Jahresüberleben von 15,6%.

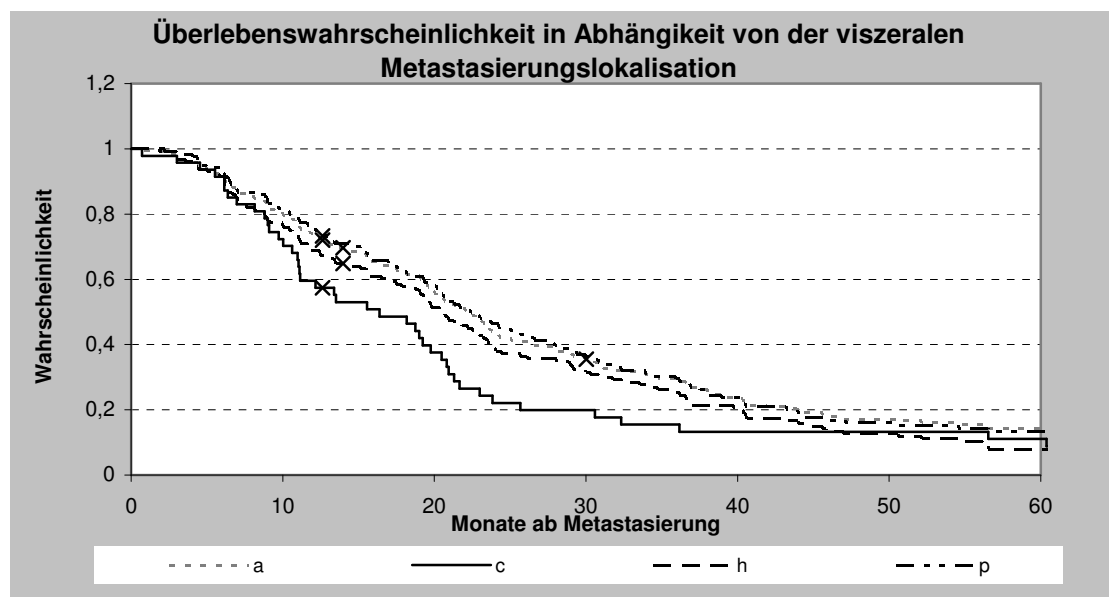


Abbildung 7 Kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit ab dem Zeitpunkt einer hepatischen (h), pleuropulmonalen (p) oder cerebro-meningealen (c) Metastasierung; a: alle Patientinnen

Als besonders ungünstig erwies sich eine im Gesamtverlauf der Erkrankung bei 47 Patientinnen aufgetretene cerebro-meningeale Metastasierung, nach welcher die Patientinnen im Median nur noch 3,8 Monate (Spannweite 0,07-78 Monate) lebten bei einem 1-Jahres-Überleben von nur 12,8%. Eine einzige Patientin lebte länger als 5

Jahre (4- und 5-Jahresüberleben 0,02%). Bei 4 Patientinnen trat die cerebrale Metastasierung bereits mit Erstdiagnose des Rezidivs auf. Diese überlebten 5,2 Monate, 9,7 Monate, 10,6 Monate und 78 Monate (Stand 31.12.2006, diese Patientin lebte noch).

Ab dem Zeitpunkt einer hepatischen Metastasierung im Gesamtverlauf der Erkrankung überlebten die Patientinnen im Median 13,6 Monate (Spannweite 0,26 bis 115 Monate). Das 4-Jahres- bzw. 5-Jahresüberleben beträgt 10,2% bzw. 5,5%. Etwas günstiger waren die Ergebnisse für eine pleuropulmonale Metastasierung mit einem 4-Jahres- bzw. 5-Jahresüberleben von 13,3% und 10,8% bei einer medianen Überlebenszeit von 20,4 Monaten (Spannweite 1,2 bis 121,6 Monate).

Gesondert betrachtet werden soll, wenn Patientinnen bereits mit hepatischen bzw. pleuropulmonalen Metastasen bei Diagnose des Rezidivs bzw. der Metastasierung auffielen. Bereits bei Rezidivdiagnose hepatische Metastasen zeigten sich bei 73 Patientinnen, wovon 43 eine isolierte Lebermetastasierung aufwiesen. Diese 43 Betroffenen erreichten ein 4-Jahres- bzw. 5-Jahres-Überleben von 20,9% bzw. 11,6% bei einer medianen Überlebenszeit von 23,6 Monaten (Spannweite 3-113 Monate). Unter initial isoliert pulmonalen Metastasen litten 60 Patientinnen, deren Überlebensraten denen der Patientinnen mit hepatischer Metastasierung ähneln: Sie erreichten ein 4-Jahres- bzw. 5-Jahres-Überleben von jeweils 20,% bei einer medianen Überlebenszeit von 24 Monaten (Spannweite 1,7-121,6 Monate).

Fasst man diese beiden Patientinnengruppen (N=133) zusammen erreichten Patientinnen mit initial pleuropulmonaler *und/oder* hepatischer Metastasierung ein 4-Jahres- bzw. 5-Jahres-Überleben von 18,1% bzw. 13,5% bei einer medianen Überlebenszeit von 22,7 Monaten (Spannweite 1,7-121,6 Monate).

Patientinnen, die bei Auftreten der Metastasierung pleuropulmonale *und* hepatische Metastasen aufwiesen (30 Patientinnen), erreichten deutlich schlechtere Überlebenszeiten. Hier lag die mediane Überlebenszeit bei 11,7 Monaten (Spannweite 3-115,3 Monate) und das 4-Jahres- bzw. 5-Jahres-Überleben bei 10% und 3,3%. Abbildung 8 veranschaulicht diese Zahlen.

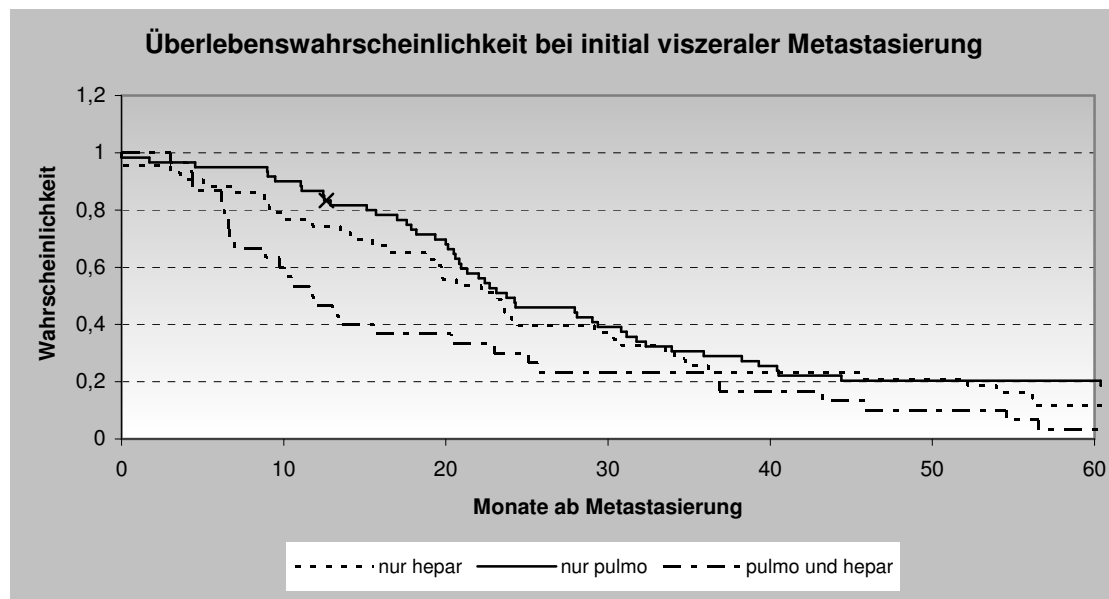


Abbildung 8 Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von der initialen viszeralen Metastasierung

IV.6 Charakterisierung von Patientinnen mit definiertem Langzeitüberleben

Von den insgesamt 219 Patientinnen lebten insgesamt 54 Frauen länger als 48 Monate nach dem ersten Auftreten von Fernmetastasen (jenseits der ipsilateralen Lymphknoten axillär und cervikal), was dem hier definierten Langzeitüberleben entspricht. Diese Untergruppe zeigte eine mediane Überlebenszeit von 80,9 Monaten (Spannweite 48,5-179,4 Monate). Der Anteil an Hormonrezeptor-positiven Erkrankungsfällen (34 Fälle) in dieser Gruppe überwog mit 63%. Bei 10 Patientinnen war der Rezeptorstatus unbekannt, 10 wiesen eine Hormonrezeptor-negative Erkrankung auf (entsprechend 18,5% für beide Subgruppen). Von 118 Frauen mit Hormonrezeptor-positiver Erkrankung überlebten 134 (28,8%) länger als 4 Jahre, während dies bei den Patientinnen mit Hormonrezeptor-negativer Erkrankung nur in 10 von 75 Fällen (13,3%) zutraf.

In die Analyse der verabreichten Chemotherapieregime wurden nur ausreichend auswertbar dokumentierte Fälle eingeschlossen. Patientinnen, die mindestens drei Monate vor ihrem Tod auswärts (zumeist heimatnah) weiterbehandelt wurden und über deren Therapieverlauf keine detaillierten Informationen (z.B. in Form eines Arztbriefes) vorlagen, wurden ausgeschlossen. Dieses Kriterium traf auf 19 Patientinnen zu. Des Weiteren entfielen 13 Patientinnen für diesen Teil der Auswertung, die am 31.12.2006 noch lebten, da hier noch weitere Therapieabfolgen zu erwarten waren. So konnten

insgesamt die Therapieverläufe von 22 Patientinnen ausgewertet werden. Von diesen 22 Patientinnen hatten initial nur 7 eine rein ossär metastasierte Erkrankung, d.h., der größere Teil bestand aus einer Patientengruppe mit eher ungünstigem Krankheitsprofil.

Es sollte untersucht werden, wieviel Therapieregime die „Langzeitüberlebenden“ im Median erhalten hatten, aufgeschlüsselt u.a. nach dem Hormonrezeptorstatus. Des Weiteren sollte die Therapiedauer, also wie viele Monate ein Therapieregime verabreicht wurde, untersucht werden. Mehrere Kurse eines Protokolles entsprachen dabei einem Regime. (So hat z.B. eine Patientin, die zunächst mit 6 Kurse „CMF“, dann zwei Kurse „EC“ und dann 4 Kurse Paclitaxel behandelt wurde, 3 verschiedene Regime durchlaufen.) Zu den verabreichten Zytostatika bzw. Antikörpertherapien gehörten Adriamycin, Epirubicin, Mitoxantrone, Mitomycin, Cisplatin, Oxaliplatin, Carboplatin, Ifosfamid, Cyclophosphamid, Methotrexat, Etoposid, 5-Fluouracil, Capecitabine, Gemcitabine, Vinorelbine, Paclitaxel, Docetaxel, Irinotecan, Bendamustin, Melphalan, Lomustin, Trastuzumab und andere (Aufzählung nach pharmakologischen Gruppen).

Die in die Auswertung einbezogenen 22 Patientinnen erhielten 7 (Median mit einer Spannweite von 2-21, und auch Mittelwert) verschiedene Therapieregime, welche im Median 2,9 Monate lang verabreicht wurden (Spannweite 0,13-20,7 Monate). Der Mittelwert betrug hier 3,5 Monate. Tabelle 6 zeigt die Anzahl der Therapieregime in Abhängigkeit von der medianen Überlebenszeit. Wenn man die Abweichung der Patientengruppe mit 72- bis 82- monatiger medianer Überlebenszeit als „Ausreißer“ bei besonders geringer Fallzahl ansieht, unterscheiden sich die Zahl der Regime nicht deutlich.

Überlebenszeit in Monaten		Anzahl verabreichter Chemotherapieregime	
		Median	Mittelwert
48-59 Monate	5 Patientinnen	7 (Spannweite 2-9)	6,6
60-71 Monate	7 Patientinnen	4 (Spannweite 2-12)	4,7
72-82 Monate	3 Patientinnen	10 (Spannweite 6-12)	9,3
>83 Monate	7 Patientinnen	7 (Spannweite 2-21)	7,6
gesamt	22 Patientinnen	7 (Spannweite 2-21)	7,0

Tabelle 6 Anzahl der Therapieregime in Abhängigkeit von der Überlebensdauer bei Patientinnen mit Langzeitüberleben

Ein Unterschied ließ sich allerdings im Zusammenhang mit der Expression von Hormonrezeptoren feststellen. Hier erhalten die Patientinnen mit Hormonrezeptor-positiver Erkrankung im Median 8 Therapieregime, während die Patientinnen mit Hormonrezeptor-negativer Erkrankung nur 5 Regime im Median erhalten. (Hormontherapien sind auch hier nicht als „Therapieregime“ gewertet worden.)

Rezeptorstatus		Anzahl verabreichter Chemotherapieregime	
		Median	Mittelwert
Hormonrezeptor-positiv	13 Patientinnen	8 (Spannweite 1-12)	7,1
Hormonrezeptor-negativ	5 Patientinnen	5 (Spannweite 2-21)	7,2

Tabelle 7 Anzahl der Therapieregime in Abhängigkeit vom Hormonrezeptorstatus bei Patientinnen mit Langzeitüberleben

Interessant zu betrachten ist auch die jeweilige Verabreichungsdauer der einzelnen Zytostatikaregime. Insbesondere soll ein Augenmerk darauf gerichtet werden, ob sich die Verabreichungsdauer in Abhängigkeit von der Anzahl der Therapieregime unterschied, ob also z.B. Erst- bis Drittlinientherapien länger verabreicht wurden als die nachfolgenden Therapien. Dabei erhielten 16 der 22 auswertbaren Patientinnen mehr als 3 Therapieregime.

Therapieregime	Dauer der verabreichter Chemotherapieregime	
	Median	Mittelwert
Alle Regime	2,9 (Spannweite 0,13-20,7)	3,5
1.-3. Regime	3,6 (Spannweite 0,65-17)	4,3
>3. Regime	2,1 (Spannweite 0,13-20,7)	3,1

Tabelle 8 Mediane und mittlere Dauer verschiedener Therapieregime bei Patientinnen mit Langzeitüberleben (≥ 48 Monate)

Insgesamt 6 Patientinnen überlebten 10 Jahre (3%). Davon lebten zum Stichtag (31.12.2006) noch 3 Patientinnen. Dabei wies nur eine Patientin eine im Gesamtverlauf bisher rein ossäre Erkrankungsmanifestation auf. Diese Patientin lebte am 31.12.2006 noch. Eine weitere an diesem Stichtag noch lebende Patientin wies im Gesamtverlauf bisher einzig Lymphknotenfiliae mediastinal auf. Eine weitere Patientin aus dieser besonders langfristig überlebenden Subgruppe zeigte zunächst nur ossäre Metastasen

während sich dann im Verlauf hepatische Metastasen entwickelten. Zwei dieser Patientinnen litten bereits initial unter pleuropulmonaler Metastasierung.

V Diskussion

Die hier vorliegende Untersuchung erfolgte im Rahmen eines Gesamtprojekts, für welches die Daten von Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom in 5-Jahres-Kohorten (1990-1994 und 1995-1999, geplant auch 2000-2004), die entweder in der Spezialambulanz der Inneren Klinik (Tumorforschung) oder vom damaligen Direktor dieser Klinik, Herrn Prof. Dr. Siegfried Seeber, persönlich behandelt wurden, zwecks retrospektiver Analyse zusammengefasst wurden. Dabei sollte beleuchtet werden, ob sich im Laufe der Jahre, analog der Ergebnisse anderer, bereits international veröffentlichter retrospektiver Analysen (Giordano et al. 2004 [¹⁵], Chia et al. 2003 [⁹]; Arveux et al. 2003 [¹]) die Überlebenszeiten von Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom verbessert haben.

Das vorrangige Anliegen der hier vorliegenden Untersuchung war die Ermittlung der tatsächlich erzielten Überlebenszeiten von Patientinnen, deren Behandlung im Zeitraum 1995-1999 in der Spezialambulanz der Inneren Klinik (Tumorforschung) des Universitätsklinikums Essen erfolgt war. Dabei wurden die Merkmale dieser Patientenkohorte untersucht. An dieser Stelle soll nun versucht werden, die Ergebnisse zu interpretieren und in die internationale Studienlandschaft einzuordnen. Außerdem erfolgt ein Vergleich mit den Resultaten der bereits erstellten analogen Analyse der im gleichen Zeitraum durch den damaligen Klinikdirektor Herrn bei Prof. Siegfried Seeber persönlich behandelten Patientinnen behandelten Patienten, welche bereits publiziert wurden (Pohlkamp 2006 [³⁰]).

Zur Auswertung kamen in dieser Untersuchung die Daten von insgesamt 219 Patientinnen. Die Verteilung von Hormonrezeptor-positiven mit einem Anteil von 54% und –negativen Erkrankungen (34%) entsprach allgemein akzeptierten Angaben in der internationalen Literatur (Giordano et al. 2004 [¹⁵]; Schlesinger-Raab et al. 2005 [³⁴]; Elledge, Alred 2004 [¹²]). Mit 55% fand sich im Verlauf der Erkrankung ein hoher Anteil an hepatischen und mit 59% an pleuropulmonalen Metastasierungen. Bereits bei Erstdiagnose des Rezidivs entwickelten 32% der Patientinnen hepatische und 39,2% pleuropulmonale Metastasen. Dieser Anteil liegt deutlich über den durchschnittlich angegebenen Werten mit 15% pulmonaler und nur 5% hepatischer Manifestation als erste Metastasierungslokalisation (Possinger et al. 2006 [³¹]). Ebenso tritt bei ca. 50% der Patientinnen in der Regel zunächst ein isoliertes ossäres Rezidiv auf (Possinger et al. 2006 [³¹]), was in unserem Kollektiv nur bei 20,1% (44 von 219) der

Patientinnen der Fall war. Somit handelte sich hier um ein Patientenkollektiv mit sehr ungünstiger Prognose.

Aus der Gesamtgruppe überlebten 24,2% der Patientinnen mindestens 4 Jahre; mindestens 5 Jahre überlebten insgesamt 19,2%. Die mediane Überlebenszeit ab Diagnosestellung der Metastasierung betrug für dieses Kollektiv 25 Monate (Spannweite 1,7 bis 179,4 Monate). Dies liegt knapp über den in der Literatur angegebenen längsten Überlebenszeiten (12-24 Monate) (Ellis et al. 2004 [13]; O'Shaugnessy et al. 2002 [27]) bei einer Angabe einer 5-Jahrsüberlebenswahrscheinlichkeit von 20% (Ellis et al. 2004 [13]). Wenn man allerdings, wie oben erläutert, die große Zahl der ungünstigen primären Metastasierungslokalisationen beachtet und damit konstatiert, dass es sich um ein Kollektiv mit schlechter Prognose handelt, sind diese erzielten Überlebenszeiten durchaus positiv zu bewerten.

Als „prognostisch günstige“ Merkmale gelten ein positiver Hormonrezeptorstatus und eine Metastasierung, die nur im Skelettsystem nachweisbar ist (Chang, Hilsenbeck 2004 [8]; Ellis et al. 2004[13]). In der vorliegenden Auswertung wiesen Patientinnen mit Hormonrezeptor-positiver Erkrankung eine mediane Überlebenszeit von 30,7 Monaten (Spannweite 3,4 bis 179,4 Monate) sowie eine 4-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 28,8% bzw. eine 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 22,3% auf. Demgegenüber überleben nur 13,3% der Patientinnen mit Hormonrezeptor-negativen Tumoren 4 Jahre und 9,3% 5 Jahre bei einer medianen Überlebenszeit von 19,3 Monaten (1,7 bis 130,1 Monate). Dies passt ebenso zu den Angaben in der wissenschaftlichen Literatur (Ellis et al. 2004 [13]).

Patientinnen mit initial rein ossärer Metastasierung erreichten eine mediane Überlebenszeit von 40,7 Monaten (Spannweite 6,18 bis 179,41 Monate) mit einer 4- und 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 43,2%, bzw. 34,1%. Die mediane Überlebenszeit betrug 40 Monate bei einer großen Spannweite von 6,18 bis 179,4 Monaten, was auch internationalen Angaben entspricht (Ellis et al. [13] 2004; Giordano et al. 2004 [15]).

Bei primär extraossären Manifestationen lebten 18,9% der Patientinnen 4 Jahre und 15,6% der Betroffenen 5 Jahre. Die mediane Überlebenszeit lag mit 23,5 Monaten (Spannweite 0,72 bis 130,1 Monaten) nur wenig unter dem des Gesamtkollektivs.

Treten zu einem beliebigen Zeitpunkt im Laufe der Erkrankung eine hepatische oder pleuropulmonalen Filialisierung auf, lagen die Überlebenszeiten im Median bei 13,6 Monaten (0,26 bis 115 Monate) bzw. 20,4 Monaten (1,2 bis 121,6 Monate). Die Wahrscheinlichkeit des 4-Jahresüberlebens betrug 10,2% bzw. 13,3%, des 5-Jahresüberlebens 5,5% bzw. 10,8%.

Patientinnen, bei denen im Verlauf eine cerebrale und/oder meningeale Metastasierung auftrat, wiesen die schlechteste Prognose mit einer medianen Überlebenszeit von 3,8 Monaten (Spannweite 0,07 bis 78 Monate) bei einer 4- und 5-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit von weniger als 1% auf.

Die großen Spannweiten der medianen Überlebenszeiten zeigen, dass bei einigen Patientinnen trotz Metastasierung sehr lange Überlebenszeiten erreicht werden konnten. Ob dies durch eine günstige Biologie der Tumorerkrankung oder durch individuell optimal angepasste Therapiekonzepte erzielt wurde, lässt sich mit der hier vorliegenden Untersuchung nicht belegen.

Die individuell dokumentierten Krankheitsverläufe legen allerdings nahe, dass auch lokale Therapiemaßnahmen bei nur ein Organ betreffender Metastasierung hilfreich sein können, zumindest was die TTP betrifft. So kann im Einzelfall bei wenigen, isolierten pulmonalen Metastasen auch ein operatives Vorgehen gerechtfertigt sein und den Patientinnen so ein langes krankheitsfreies und somit therapiefreies Intervall ermöglichen. Für die kurative Resektion von Lungenmetastasen wird eine 5-Jahres-Überlebensrate von bis zu 35 % angegeben (Bathe et al. 1999 [2]). Auch Maßnahmen wie eine arterielle Leberchemoperfusion werden bei lange mit isolierten Lebermetastasen überlebenden Patientinnen immer wieder angewendet. In Einzelfällen kann auch hier eine Resektion einzelner Metastasen indiziert sein (Schneebaum et al. 1994 [35]; Talamonti 2004 [40]; Vogl et al. 1999 [45]). Pleuraergüsse können durch Pleurodese effektiv beseitigt werden (Cardillo et al. 2002 [7]). Mangels wissenschaftlicher Daten randomisierter Studien lässt sich ein Vorteil hinsichtlich des Gesamtüberlebens durch solche Maßnahmen, die auch bei dem hier retrospektiv ausgewerteten Patientenkollektiv vielfach angewendet wurden, jedoch nicht belegen. Allerdings weisen Patientenkollektive in nicht randomisierten Studien bei oligotoper Metastasierung nach lokalen Therapiemaßnahmen (mit dem Ziel einer danach nicht mehr nachweisbaren Tumormanifestation) besonders lange Überlebenszeiten auf – insbesondere, wenn flankierend auch eine systemische Behandlung erfolgt (Bojko et al. 2004 [5]; Hortobagyi 2002 [17]; Nieto et al. 2002 [25]).

Allgemein anerkannt handelt es sich beim metastasierten Mammakarzinom um eine zumeist chemotherapiesensible Erkrankung mit hohen Ansprechraten auf die unterschiedlichsten Zytostatika, u.a. auf Anthrazykline, Taxane, Platinderivate, Antimetaboliten und Topoisomerasehemmer. Eine Kuration gelingt in dieser Situation jedoch nur noch in max. 2-5% der Fälle (Greenberg et al. 1996 [¹⁶]). Dagegen verwundert es, dass eine Anwendung von mehr als 3 Therapielinien auch in der Fachwelt noch hin und wieder in Frage gestellt wird, da keine prospektiv randomisiert ermittelten Studienergebnisse für diese Situation vorliegen. In diesem und auch in dem bereits untersuchten Patientenkollektiv der von Professor Seeber persönlich behandelten Patientinnen wurden auch bis zur 10. und höheren Linie immer wieder objektive Remissionen dokumentiert.

Wie Eingangs erwähnt, wird der Zweifel eines potenziellen Überlebensvorteils durch die Erweiterung des therapeutisch zur Verfügung stehenden Arsenalts auch damit begründet, dass selbst für Substanzen, welche hohe Remissionsraten erzielen, nur sehr selten signifikante Überlebensvorteile erkennbar waren. Betrachtet man aber die publizierten Daten prospektiv randomisierter Studien eingehender, ist festzustellen, dass signifikante Überlebensvorteile gerade nur in solchen Studien nachgewiesen werden konnten, denen anzulasten ist, dass die Patientinnen im Kontrollarm sehr oft keine effektive Folgetherapie nach Studienabschluss mehr erhielten. So erhielten z.B. in der in 2002 publizierten Phase III-Studie zur Wirksamkeit von Docetaxel versus Docetaxel plus Capecitabine bei Anthrazyklin-vorbehandelten Patientinnen nicht einmal 70% der Patientinnen nach Erreichen des primären Studienendpunktes chemotherapeutische Folgebehandlungen und nur 15% der Patientinnen im „Monotherapiearm“ erhielten später die Prüfsubstanz Capecitabine (O'Shaugnessy et al. 2002 [²⁷]). Es ist daher anzunehmen, dass bei optimalen Folgetherapien, deren Wirksamkeit engmaschig überprüft wird, ein potenzieller Überlebensvorteil der jeweiligen Einzelsubstanz kaum noch zugeordnet werden kann.

Eine Ausnahme stellt diesbezüglich der Her2-Antikörper Trastuzumab dar, der die Aussichten der ansonsten prognostisch besonders ungünstigen Gruppe der Patientinnen mit Her2-überexprimierendem Mammakarzinom so sehr verbesserte, dass der Vorteil durch seinen Einsatz hinsichtlich der Überlebenswahrscheinlichkeit nicht ernsthaft in Zweifel gezogen werden kann (Slamon et al. 2001 [³⁸]; Piccart-Gebhart et al. 2005 [²⁹]).

Patientinnen mit Langzeitüberleben sind fast ausnahmslos in der Spezialambulanz der Inneren Klinik (Tumorforschung) des Universitätsklinikums Essen behandelt worden, sodass bezüglich der Zahl der therapeutischen Regime eindeutige Aussagen gemacht werden konnten. Es zeigt sich, dass mit zunehmender Zahl der therapeutischen Regime die Verabreichungsdauer abnahm, was mit dem bekanntermaßen verminderten Ansprechen nach zahlreichen Vortherapien zu vereinbaren ist (Ellis et al. 2004 [¹³]). Erstaunlicherweise haben in diesem Patientenkollektiv Frauen mit Hormonrezeptor-positiver Erkrankung im Mittel genauso viele Therapieregime (Mittelwert 7,1) erhalten wie bei Hormonrezeptor-negativer Erkrankung. Dies war in der Arbeit von Pohlkamp 2006 [³⁰] umgekehrt; dort erhielten die Patientinnen mit Hormonrezeptor-negativen Tumoren mehr Therapieregime, was auch den nach der wissenschaftlichen Literatur zu erwartenden Ergebnissen entspricht (Ellis et al. 2004 [¹³]).

Gerade die in der vorliegenden Untersuchung beschriebene Subgruppe der Langzeitüberlebenden zeichnet sich erneut durch ein besonders schlechtes Prognoseprofil aus: Von 22 Patientinnen, die mindestens 48 Monate mit metastasierter Erkrankung lebten, waren nur 7 mit initial rein ossärer Metastasierung aufgefallen. Bei denjenigen 6 Patientinnen, die sogar 10 Jahre lebten, war es sogar nur eine. Hiermit wird eindrücklich demonstriert, dass auch bei ungünstiger Risikokonstellation sehr lange Überlebenszeiten im Einzelfall erzielt werden können – vermutlich durch konsequente, dem individuellen Erkrankungsverlauf angepasste Therapien.

Die hier vorliegenden Daten bestätigen aber auch, dass eine lange „HTX-CTX“-Sequenz, also eine lang andauernde rein hormonmodulatorische Therapie ein positiver Prognosefaktor ist. So überlebten die Patientinnen mit einer HTX-CTX-Sequenz von mehr als 36 Monaten im Median 77,6 Monate (64,8 bis 100,4 Monate) und zeigen ein 5-Jahres-Überleben von 100%. Im Gegensatz dazu haben Patientinnen mit einer HTX-CTX-Sequenz von bis zu 36 Monaten (inklusive initial adjuvant chemotherapeutisch behandelte Patientinnen) eine mediane Überlebenszeit von 57 Monaten (48,5-179,4 Monate) und ein 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 72,7%. Dies unterstreicht den allgemein anerkannten hohen Stellenwert einer endokrinen Therapie in der palliativen Situation. Ein wesentliches Prinzip der antihormonellen Therapie im Stadium der Metastasierung besteht in ihrer sequenziellen Anwendung. Dabei ist das Ansprechen auf eine vorherige endokrine Maßnahme prinzipiell ein günstiger Parameter für eine erfolgreiche antihormonelle Folgetherapie (Ellis et al. 2004 [¹³]).

In einer bereits analog dieser Untersuchung durchgeführten Arbeit (Pohlkamp 2006 [³⁰]) die Überlebenszeiten von Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom betreffend, welche sich im gleichen Zeitraum 1995-1999 in der Inneren Klinik (Tumorforschung) des Universitätsklinikums Essen durch Herrn Prof. Dr. Siegfried Seeber persönlich behandeln ließen, zeigte sich eine mediane Überlebenszeit von 36 Monaten bei einer 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 26% ab dem Zeitpunkt einer Metastasierung. Die Ergebnisse lagen damit deutlich über den allgemein angegebenen Überlebenszeiten (Ellis et al. 2004 [¹³]; O'Shaugnessy et al. 2002 [²⁷]; Feher et al. 2005 [¹⁴]). Auch hier handelte es sich um ein Patientinnenkollektiv mit besonders hohem Anteil an bereits beim Rückfall nachweisbarer viszeraler Metastasierung, sodass diese Überlebenszeiten besonders beachtlich erscheinen. In der hier vorliegenden Untersuchung wurde hiervon deutlich abweichend eine mediane Überlebenszeit der Gesamtgruppe von 25 Monaten ermittelt. Allerdings liegt dieser Wert immer noch etwas oberhalb der auch aktuell 2007 in der wissenschaftlichen Literatur angegebenen besten Ergebnisse einzelner Phase III-Studien (Miller et al 2007 [²³]).

Weitere Untersuchungen, die die Behandlung von Patientinnen im Zeitraum 1990-1994 betreffen, also einem Zeitraum in dem noch deutlich weniger therapeutische Optionen zur Verfügung standen, sind bereits erfolgt. Die Veröffentlichung dieser Daten sowie auch die Auswertung der in den Jahren 2000-2004 betreuten Patientinnen steht jedoch noch aus. Abschließend ist im Rahmen des Gesamtprojekts danach auch eine zusammenfassende Auswertung aller drei 5-Jahreszeiträume, bei der die Daten der im jeweils gleichen Zeitraum entweder in der Spezialambulanz, bzw. durch den Klinikdirektor persönlich behandelten Patientinnen dann „gepoolt“ ausgewertet werden, geplant.

Nun liegen mit den beiden bereits abgeschlossenen Auswertungen Daten über einen Zeitraum vor, in dem chemotherapeutisch noch keine so rasante Entwicklung zu beobachten war, wie dies im Zeitabschnitt seit dem Jahr 2000 der Fall gewesen ist. Im Zeitraum 1990 bis 1999 war der Einsatz von Anthrazyklinen „Standard“ und die Gabe der ersten Aromatasehemmer in der metastasierten Situation schon gut etabliert. Viele Patientinnen konnten auch von Taxanen, Vinorelbin und Capecitabin bereits profitieren. Mit den derzeit sprunghaften Fortschritten auf dem Gebiet der medikamentösen Therapie, die im übrigen nicht nur die Behandlung des Mammakarzinoms betreffen, lässt sich dieser Zeitabschnitt jedoch kaum vergleichen: So stehen inzwischen erstmalig wirksame Medikamente zur Behandlung von

gastrointestinalen Stromatumoren, Nierenzellkarzinomen, und stark vorbehandelten Kolonkarzinomen zur Verfügung, etc. (Benjamin et al. 2003 [3]; Verweij et al. 2004 [44]; Motzner et al. [24]; Cunningham et al. [10]). Bei der Therapie des Mammakarzinoms erleben derzeit einerseits ältere Zytostatika wie Cis- und Carboplatin eine Renaissance (Piccart-Gebhart et al. [29]; Oksuzoglu et al. 2008 [26]; Tas et al. 2008 [41]; Lin Y.C. 2007 et al [21]) und neben einer um Fulvestrant erweiterten antihormonellen Therapie (Robertson et al. 2003 [33]) stehen immer mehr zielgerichtete Substanzen (sogenannte „targeted therapies“) zur Verfügung. Dazu gehören z.B. Trastuzumab und Lapatinib, die sich gegen die Her-Wachstumsfaktorrezeptoren richten (Piccart-Gebhart et al. [29]; Cameron et al. 2008 [6]; Miller et al 2007 [23]; Slamon et al. 2005 [37]). Ein weiterer, völlig neuer Therapieansatz steht mit dem Antikörper Bevacizumab zur Verfügung, der als Antikörper gegen VEGF (vascular endothelial growth factor) ein von der Tumorzellmembran unabhängiges Medikament darstellt, welches sich zur Zeit bei vielen soliden Tumoren in Prüfung befindet und bei Kolonkarzinom schon länger und seit kurzem auch beim Mammakarzinom zugelassen ist (Miller et al 2007 [23]). Damit sind nur die für die Indikation des metastasierten Mammakarzinoms bereits offiziell zugelassenen Präparate genannt.

Es stehen also in der Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms viele neue Substanzen zur Verfügung, deren sequentielle Anwendung sehr wahrscheinlich messbare Auswirkungen auf das Überleben dieser Patientinnen haben wird. So wird der noch zu untersuchende Zeitraum 2000-2004 sicher weitere interessante Ergebnisse liefern. Dort sollten sich die Überlebenszeiten für die Patientinnen deutlich verbessern, wie analog für die Jahre zwischen 1974 und 2000 in einer retrospektiven Untersuchung des M.D. Anderson Cancer Center (Houston, Texas) bereits gezeigt wurde (Giordano et al. 2004 [15]).

Gerade bei der oben beschriebenen Fülle der therapeutischen Möglichkeiten und deren zurzeit exponentiellen Zunahme, ist die Behandlung durch ausgewiesene Spezialisten vordringlich. So scheint es nicht vertretbar, eine womöglich toxische (und evtl. kostenintensive), aber im individuellen nicht wirksame Therapie zunächst ohne kritisches Hinterfragen über 2-3 Monate zu verabreichen. Bei metastasierter Erkrankung und insbesondere bei bereits fortgeschrittener „Behandlungslinie“ müssen Therapien vielmehr hinsichtlich ihres Erfolgs engmaschig kontrolliert und gegebenenfalls frühzeitig bei Misserfolg oder schlechter Verträglichkeit umgestellt werden. Dieses Konzept wird auch mit der vorliegenden Untersuchung unterstützt, da gezeigt wurde, dass die Dauer der Verabreichung eines Therapieregimes mit der

Dauer der Erkrankung abnahm, was auf die geringere Wahrscheinlichkeit, auf eine Therapie bei im Verlauf weit fortgeschrittener Erkrankung anzusprechen, verbunden ist.

VI Zusammenfassung

Die medianen Überlebensraten bei metastasiertem Mammakarzinom werden in der Fachliteratur mit etwa 12 bis 24 Monaten beziffert. Mit dieser Untersuchung sollte überprüft werden, ob sich bei konsequentem, sequenziellem Ausschöpfen der chemotherapeutischen Optionen auch jenseits der dritten und vierten Therapielinie, für die es wenig Literatur gibt, die jedoch in der Praxis bei dieser Erkrankung allgemein üblich ist, ein längeres Überleben erzielen lässt.

Von 243 nicht selektionierten Patientinnen, die zwischen 1995 und 1999 erstmalig aufgrund der Diagnose eines metastasierten Mammakarzinoms in der Spezialambulanz der Inneren Klinik (Tumorforschung) des Universitätsklinikums Essen behandelt wurden, waren 219 auswertbar. Betrachtet wurden medianes Überleben und die 5-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit sowohl für die Gesamtgruppe sowie insbesondere für Risiko-Patientinnen mit negativem Hormonrezeptorstatus und viszeraler Metastasierung. Für Patientinnen mit Langzeitüberleben (definitionsgemäß mindestens 48 Monate) wurden darüber hinaus auch die Anzahl und die Dauer der verabreichten Therapielinien analysiert.

Die mediane Überlebenszeit der Gesamtgruppe betrug 25 Monate bei einer 4-, bzw. 5-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit von 24,2 und 19,3%. In Fällen mit Hormonrezeptor-negativer Erkrankung betrug die mediane Überlebenszeit 19,3 Monate, die 4-, bzw. 5-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit lag bei 13,3 und 9,3%. Patientinnen mit initial hepatischer Metastasierung erreichten hingegen nur eine mediane Überlebenszeit von 23,6 Monaten bei einer 4- und 5-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit von 20,9, bzw. 11,9%. Von den insgesamt 219 Patientinnen lebten insgesamt 54 Frauen länger als 48 Monate nach dem ersten Auftreten von Fernmetastasen. Diese Untergruppe zeigte eine mediane Überlebenszeit von 80,9 Monaten. Und erhielten im Median 7 (Spannweite von 2-21) verschiedene Therapieregime (Mittelwert ebenfalls 7), welche im Median 2,9 Monate lang verabreicht wurden (Spannweite 0,13-20,7 Monate). Der Mittelwert betrug hier 3,5 Monate.

Die ermittelten Überlebenszeiten liegen damit geringfügig über denen, die in der neueren Literatur angegeben werden, obwohl etliche der neueren Medikamente (z.B. Trastuzumab bei Erkrankung mit Her2-Überexpression) für viele dieser Patientinnen noch nicht zur Verfügung standen.

VII Literaturverzeichnis

- ¹ Arveux, P., Grosclaude, P., Reyrat, Velten E. M., Bardou V. J., Borella L. (2003):
Breast cancer survival in France: a relative survival analysis based on 68,449 cases
treated in the 20 French comprehensive cancer centers between 1980 and 1990.
Proc Am Soc Clin Oncol 22, (abstr 3437)
- ² Bathe, O.F., Kalklamanos, I.G., Moffat, F.L., Boggs, J., Franceschi, D., Livingstone, A.S.
(1999):
Metastasectomy as a cytoreductive strategy for treatment of isolated pulmonary and
hepatic metastases from breast cancer.
Surg Oncol 8, 35-42. [AGO]
- ³ Benjamin, R.S., Rankin, C., Fletcher, C., Blanke, C., Von Mehren, M., Maki, R.,
Bramwell, V., Baker, L., Borden, E., Demetri, G. D. (2003):
Phase III dose-randomized study of imatinib mesylate (STI571) for GIST: Intergroup
S0033 early results
Proc Am Soc Clin Oncol 22, 814 (abstr 3271)
- ⁴ Blech, J. (2004):
Giftkur ohne Nutzen
Der Spiegel 41, 160
- ⁵ Bojko, P., Welt, A., Schleucher, R., Borquez, D., Scheulen, M.E., Vanhoefer, U.,
Poettgen, C., Stuschke, M., Broelsch, C.E., Stamatis, G., Wilke, H., Seeber, S.,
Harstrick, A.. (2004):
High-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation in patients with
oligometastatic breast cancer.
Bone Marrow Transplant 34, 637-643.
- ⁶ Cameron, D., Casey, M., Press, M., Lindquist, D., Pienkowski, T., Romieu, C.G., Chan,
S., Jagiello-Gruszfeld, A., Kaufman, B., Crown, J., Chan, A., Campone, M., Viens, P.,
Davidson, N., Gorbounova, V., Raats, J.I., Skarlos, D., Newstat, B., Roychowdhury, D.,
Paoletti, P., Oliva, C., Rubin, S., Stein, S., Geyer, C.E. (2008):
A phase III randomised comparism of lapatinib plus capecitabine versus capecitabine
alone in women with advanced breast cancer that has progressed under trastuzumab:
updated efficacy and biomarker analysis.
Breast Caner Res Treat. 112(3), 533-43
- ⁷ Cardillo, G., Facciolo, F., Carbone, L., Regal, M., Corzani, F., Ricci, A., Di Martino, M.,
Martelli, M. (2002):
Long-term follow-up of video-assisted talc pleurodesis in malignant recurrent pleural
effusions. discussion 305-6.
Eur J Cardiothorac Surg 21(2), 302-305. [AGO]

- ⁸ Chang, J.C., Hilsenbeck, S.G. (2004):
Prognostic and predictive markers.
In: Harris, J.R., Lippmann, M.E., Morrow, M., Osborne, C.K. (Eds.): Diseases of the breast. Verlag Lippincott-Williams, Philadelphia, USA.
3. Ed., S. 675-696
- ⁹ Chia, S.K., Speers, C., Kang, A. Y., Yachkova, D., Malfair Taylor S., Barnett J., Coldman A., Gelmon K., Olivotto I. (2003):
The impact of new chemotherapeutical and hormonal agents on the survival of women with metastatic breast cancer (MBC) in a population based cohort.
Proc Am Soc Clin Oncol 22, (abstr 22)
- ¹⁰ Cunningham, D., Humblet, Y., Siena, S., Khayat, D., Bleiberg, H., Santoro, A., Bets, D., Mueser, M., Harstrick, A., Verslype, C., Chau, I., Van Cutsem, E. (2004):
Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer.
N Engl J Med. 351(4), 337-45.
- ¹¹ DeAngelis, L. (2004): Leptomeningeal metastasis.
In: Harris, J.R., Lippmann, M.E., Morrow, M., Osborne, C.K. (Eds.): Diseases of the breast. Verlag Lippincott-Williams, Philadelphia, USA.
3. Ed., S. 1231-1240
- ¹² Elledge, R.M., Alred, D.C. (2004):
Clinical aspects of estrogen and progesterone receptors.
In: Harris, J.R., Lippmann, M.E., Morrow, M., Osborne, C.K. (Eds.): Diseases of the breast. Verlag Lippincott-Williams, Philadelphia, USA.
3. Ed., S. 603-617
- ¹³ Ellis, M.J., Hayes, D.F., Lippmann, M.E. (2004):
Treatment of metastatic breast cancer.
In: Harris, J.R., Lippmann, M.E., Morrow, M., Osborne, C.K. (Eds.): Diseases of the breast. Verlag Lippincott-Williams, Philadelphia, USA.
3. Ed., S. 1101-1159
- ¹⁴ Feher, O., Vodvarka, P., Jassem, J., Morack, G., Advani, S.H., Khoo, K.S., Doval, D.C., Ermisch, S., Roychowdhury, D., Miller, M.A., von Minckwitz, G. (2005):
First-line gemcitabine versus epirubicin in postmenopausal women aged 60 or older with metastatic breast cancer: a multicenter, randomized, phase III study.
Ann Oncol 16, 899-908
- ¹⁵ Giordano, S.H., Budzar, A.U., Smith, T.L., Kau, S.W., Yang, Y., Hortobagyi, G.N. (2004):
Is breast cancer survival improving?
Cancer 100, 44-52

- 16 Greenberg, P.A., Hortobagyi, G.N., Smith, T.L., Ziegler, L.D., Frye, D.K., Buzdar, A.U. (1996):
Long-term follow-up of patients with complete remission following combination chemotherapy for metastatic breast cancer.
J Clin Oncol 14, 2197-2205
- 17 Hortobagyi, G.N. (2002):
Can we cure limited metastatic breast cancer?
J Clin Oncol 20, 620-623
- 18 Kloke, O., Klaassen, U., Oberhoff, C., Hartwich, G., Szanto, J., Wolf, E., Heckmann, M., Huhn, R., Stephan, L., Schnepfer, U., Donsbach, G.M., Bechtel, C., Rudolph, R., Berke, A., Borquez, D., Hawig, I., Hirche, H., Schindler, A.E., Seeber, S., Becher, R. (1999):
Maintenance treatment with medroxyprogesteronacetate in patients with advanced breast cancer responding to chemotherapy: Results of a randomized trial. Essen Breast Cancer Study Group.
Breast Cancer Res Treat 55, 51–59
- 19 Kreienberg, R., Kopp, I., Albert, U., Bartsch, H. H., Beckmann, M.W., Berg, D., Bick, U., du Bois, A., Budach, W., Dunst, J., Engel, J., Ernst, B., Geraedts, M., Henschler, U., Hölzel, D., Jackisch, C., König, K., Kreipe, H., Kühn, T., Lebeau, A., Leinung, S., Link, H., Lück, H.-J., Madjar, H., Maiwald, A., Maiwald, G., Marschner, N., Marx, M., von Minckwitz, G., Naß-Griegoleit, I., Possinger, K., Reiter, A., Sauerbrei, W., Schlake, W., Schmutzler, R., Schreier, I., Schulte, H., Schulz, K.-D., Souchon, R., Thomssen, C., Untch, M., Wagner, U., Weis, J., Zemmler, T. (2008):
Interdisziplinäre S3-Leitlinie für Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms der Frau. Informationszentrum für Standards in der Onkologie/Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (eds) Zuckerschwerdt Verlag, München
- 20 Lin, N.U., Dieras, V., Paul, D., Lossignol D., Christodoulou C., Laessig D., Roché H., Zembryki D., Oliva C. R., Winer E. P. (2007):
EGF105084, a phase II study of lapatinib for brain metastases in patients (pts) with HER2+ breast cancer following trastuzumab (H) based systemic therapy and cranial radiotherapy (RT).
J Clin Oncol, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 25, No. 18S, Abstr. 1012.
- 21 Lin, Y.C., Chang, H.K., Shen, W.C., Chen, J.S., Wang, H.M. (2007):
An open-labeled phase II trial of docetaxel in combination with cisplatin as first-line cytotoxic therapy for anthracycline-naïve patients with metastatic breast cancer.
Anticancer Drugs. 18(10), 1213-9.

- 22 Mentzer, S.J., Sugarbaker, D.J., Shulman, L.N. (2004): Management of discrete pulmonary nodules.
In: Harris, J.R., Lippmann, M.E., Morrow, M., Osborne, C.K. (Eds.): Diseases of the breast. Verlag Lippincott-Williams, Philadelphia, USA
3. Ed., S. 127-1278
- 23 Miller, K., Wang, M., Gralow, J., Dickler, M., Cobleigh, M., Perez, E.A., Shenkier, T., Cella, D., Davidson, N.E. (2007):
Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 357, 2666-2676
- 24 Motzer, R.J., Hutson, T.E., Tomczak, P., Michaelson, M.D., Bukowski, R.M., Rixe, O., Oudard, S., Negrier, S., Szczylik, C., Kim, S.T., Chen, I., Bycott, P.W., Baum, C.M., Figlin, R.A.. (2007):
Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma.
N Engl J Med. 356(2), 115-24
- 25 Nieto, Y., Nawaz, S., Jones, R.B. Shpall, E.J., Cagnoni, P.J., McSweeney, P.A., Barón, A., Razook, C., Matthes, S., Bearman, S.I. (2002):
Prognostic model for relapse after high-dose chemotherapy with autologous stem-cell transplantation for stage IV oligometastatic breast cancer.
J Clin Oncol 20, 707-718
- 26 Oksuzoglu, B., Abali, H., Hayran, M., Yildirim, N., Budakoglu, B., Zengin, N. (2008):
Capecitabine and cisplatin combination is an active and well-tolerated doublet in the treatment of metastatic breast carcinoma patients pretreated with anthracycline and taxanes.
Chemotherapy. 54(5), 352-6
- 27 O'Shaughnessy, J., Miles, D., Vukelja, S., Moiseyenko, V., Ayoub, J.P., Cervantes, G., Fumoleau, P., Jones, S., Lui, W.Y., Mauriac, L., Twelves, C., Van Hazel, G., Verma, S., Leonard, R. (2002):
Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline-pretreated patients with advanced breast cancer.
J Clin Oncol 20, 2812-2823
- 28 Parkin, D.M. (2001):
Global cancer statistics in the year 2000 (Review).
Lancet Oncol 2001 2, 533-543
- 29 Piccart-Gebhart, M.J., Procter, M., Leyland-Jones, B., Goldhirsch, A., Untch, M., Smith, I., Gianni, L., Baselga, J., Bell, R., Jackisch, C., Cameron, D., Dowsett, M., Barrios, C.H., Steger, G., Huang, C.S., Andersson, M., Inbar, M., Lichinitser, M., Láng, I., Nitz, U., Iwata, H., Thomssen, C., Lohrisch, C., Suter, T.M., Rüschoff, J., Suto, T., Gatreux, V., Ward, C., Straehle, C., McFadden, E., Dolci, M.S., Gelber, R.D. (2005):
Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in her2-positive breast cancer.
N. Engl J Med 353, 1673-1684

- 30 Pohlkamp C. (2006):
Überlebenszeiten von Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom, die in der Inneren Klinik (Tumorforschung) des Universitätsklinikums Essen behandelt wurden (Erstvorstellungszeitraum 1995-1999), Dissertation, Medizinische Fakultät der Universität Duisburg-Essen
- 31 Possinger, K., Schmid, P., Schmoll, H.J., Höffken, K., Kreienberg, R., Dunst J. (2006)
Mammakarzinom der Frau.
In: Schmoll, Höffken, Possinger (Eds) Kompendium Internistische Onkologie
4. Ed, Springer-Verlag, Berlin, S. 4215-4331
- 32 Ramakrishna, N., Galper, S., Wen, P.Y. (2004): Brain metastases.
In: Harris, J.R., Lippmann, M.E., Morrow, M., Osborne, C.K. (Eds.): Diseases of the breast. Verlag Lippincott-Williams, Philadelphia, USA.
3. Ed., S. 1205-1218
- 33 Robertson, J.F., Osborne, C.K., Howell, A., Jones, S.E., Mauriac, L., Ellis, M., Kleeberg, U.R., Come, S.E., Vergote, I., Gertler, S., Buzdar, A., Webster, A., Morris, C. (2003):
Fulvestrant versus anastrozole for the treatment of advanced breast carcinoma in postmenopausal women: A prospective combined analysis of two multicenter trials.
Cancer 98, 229-238
- 34 Schlesinger-Raab, A., Eckel, R., Engel, J., Sauer, H., Löhns, U., Molls, M., Hölzel, D. (2005):
Metastasiertes Mammakarzinom: Keine Lebensverlängerung seit 20 Jahren.
Deutsches Ärzteblatt 102, 2706-2714
- 35 Schneebaum, S., Walker, M.J., Young, D., Farrar, W.B., Minton, J.P. (1994):
The regional treatment of liver metastases from breast cancer.
J Surg Oncol 55(1), 26-31; discussion 32
- 36 Seeber, S., Pohlkamp, C., Welt, A., Walter, C., Trarbach, T., Lehnerdt, C., Hense, J., Hügler, U., Scheulen, M.E. (2006):
Long-Term Survival with Metastatic Breast Cancer: First Results of a Retrospective Analysis of Patients Treated at the West German Cancer Center (University of Essen Medical School). 27. Deutscher Krebskongress 2006.
<http://www.egms.de/en/meetings/dkk2006/06dkk155.shtml>
- 37 Slamon, D., Eiermann, W., Robert, N., Pienkowski, T., Martin, M., Pawlicki, M., Chan, M., Smylie, M., Liu, M., Falkson, C., Pinter, T., Fornander, T., Shiftan, T., Valero, V., Mackey, J., Tabah-Fisch, I., Buyse, M., Lindsay, M.A., Riva, A., Bee, V., Pegram, M., Press, M., Crown, J., (2005):
Phase III trial comparing AC-T with AC-TH and with TCH in the adjuvant treatment of HER 2 positive early breast cancer patients: Second interim efficacy analysis.
29th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium: Abstr. 52

- 38 Slamon, D.J., Leyland-Jones, B., Shak, S., Fuchs, H., Paton, V., Bajamonde, A., Fleming, T., Eiermann, W., Wolter, J., Pegram, M., Baselga, J., Norton, L. (2001): Use of chemotherapy plus monoclonal antibody against her2 for metastatic breast cancer that overexpress her2. N Engl J Med 344, 783-792
- 39 Spector, N.L., Blackwell, K., Hurley, J., Harris J. L., Lombardi D., Bacus S., Ahmed S. B., Boussen H., Frikha M., Ayed F. B. (2006): EGF103009, a phase II trial of lapatinib monotherapy in patients with relapsed/refractory inflammatory breast cancer (IBC): Clinical activity and biologic predictors of response. J Clin Oncol, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 24, No. 18S, 2006: Abstract 502.
- 40 Talamonti, M.S. (2004): Management of isolated liver metastases. In: Harris, J.R., Lippmann, M.E., Morrow, M., Osborne, C.K. (Eds.): Diseases of the breast. Verlag Lippincott-Williams, Philadelphia, USA. 3. Ed., S. 1279-1283
- 41 Tas, F., Guney, N., Derin, D., Camlica, H., Aydinler, A., Topuz, E. (2008): Biweekly administration of gemcitabine and cisplatin chemotherapy in patients with anthracycline and taxane-pretreated metastatic breast cancer. Invest New Drugs. 26(4), 363-8
- 42 Theriault, R.L. (2004): Bisphosphonates and other medical treatment of bone metastases. In: Harris, J.R., Lippmann, M.E., Morrow, M., Osborne, C.K. (Eds.): Diseases of the breast. Verlag Lippincott-Williams, Philadelphia, USA. 3. Ed., S. 1297-1306
- 43 UICC 2002: TNM-Klassifikation maligner Tumoren (HRSG. Wittekind, Meyer, Bootz). 6. Auflage, Springer Verlag
- 44 Verweij, J., Casali, P.G., Zalcberg, J. LeCesne, A., Reichardt, P., Blay, J.Y., Issels, R., van Oosterom, A., Hogendoorn, P.C., Van Glabbeke, M., Bertulli, R., Judson, I. (2004): Progression free survival in gastrointestinal stromal tumors with high-dose imatinib: randomised trial Lancet 358, 1421-1423
- 45 Vogl, T.J., Müller, P.K., Mack, M.G., Straub, R., Engelmann, K., Neuhaus, P. (1999) Review Article: Liver Metastases: interventional therapeutic techniques and results, state of the art. Eur Radiol. 9, 675-684. [AGO]

Welt, A., Schütte, J., Seeber, S., (2007):

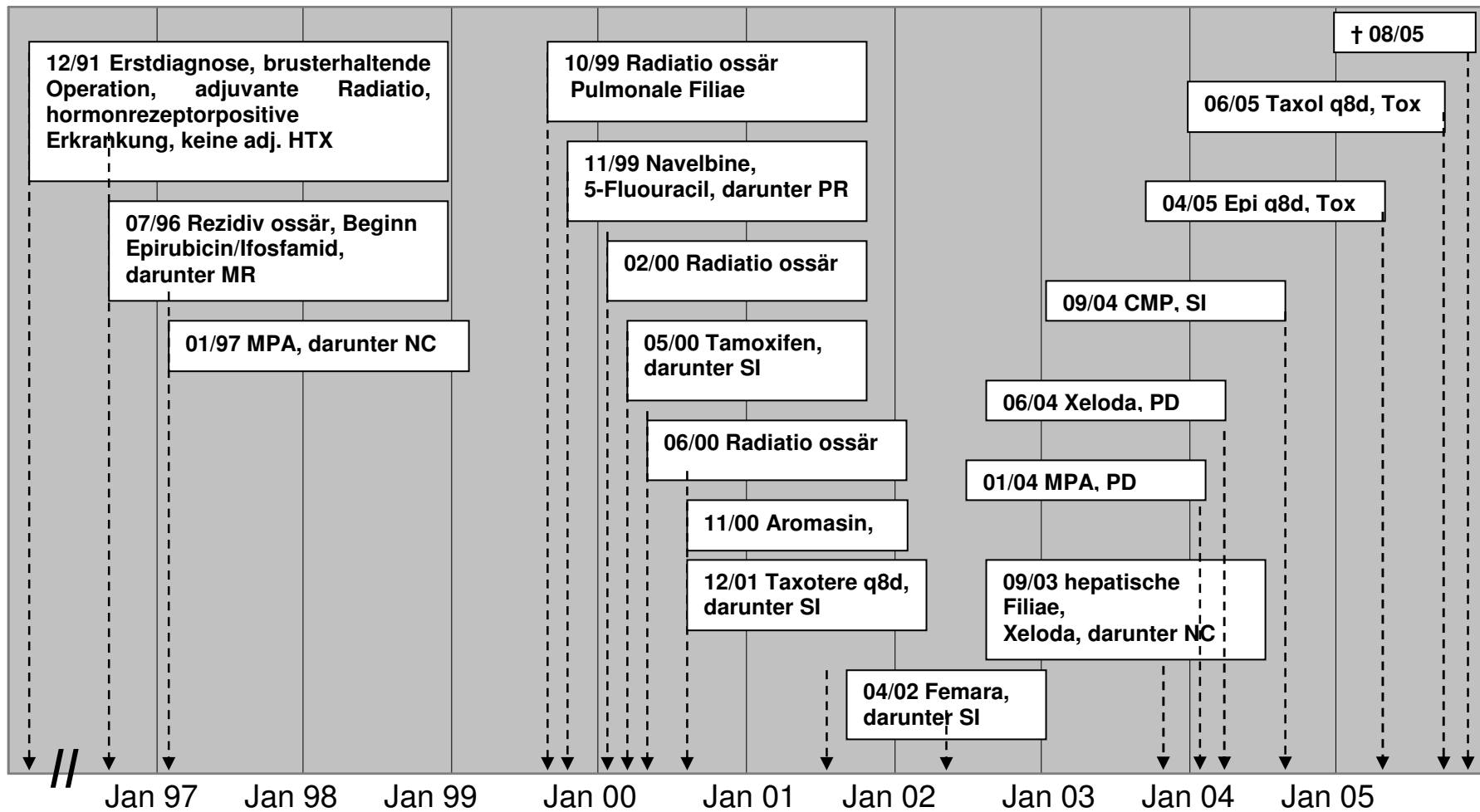
Mammakarzinom.

In: Seeber, S., Schütte, J. (Eds.): Therapiekonzepte Onkologie

5. Ed., Springer Verlag, Berlin, S. 1119-1183

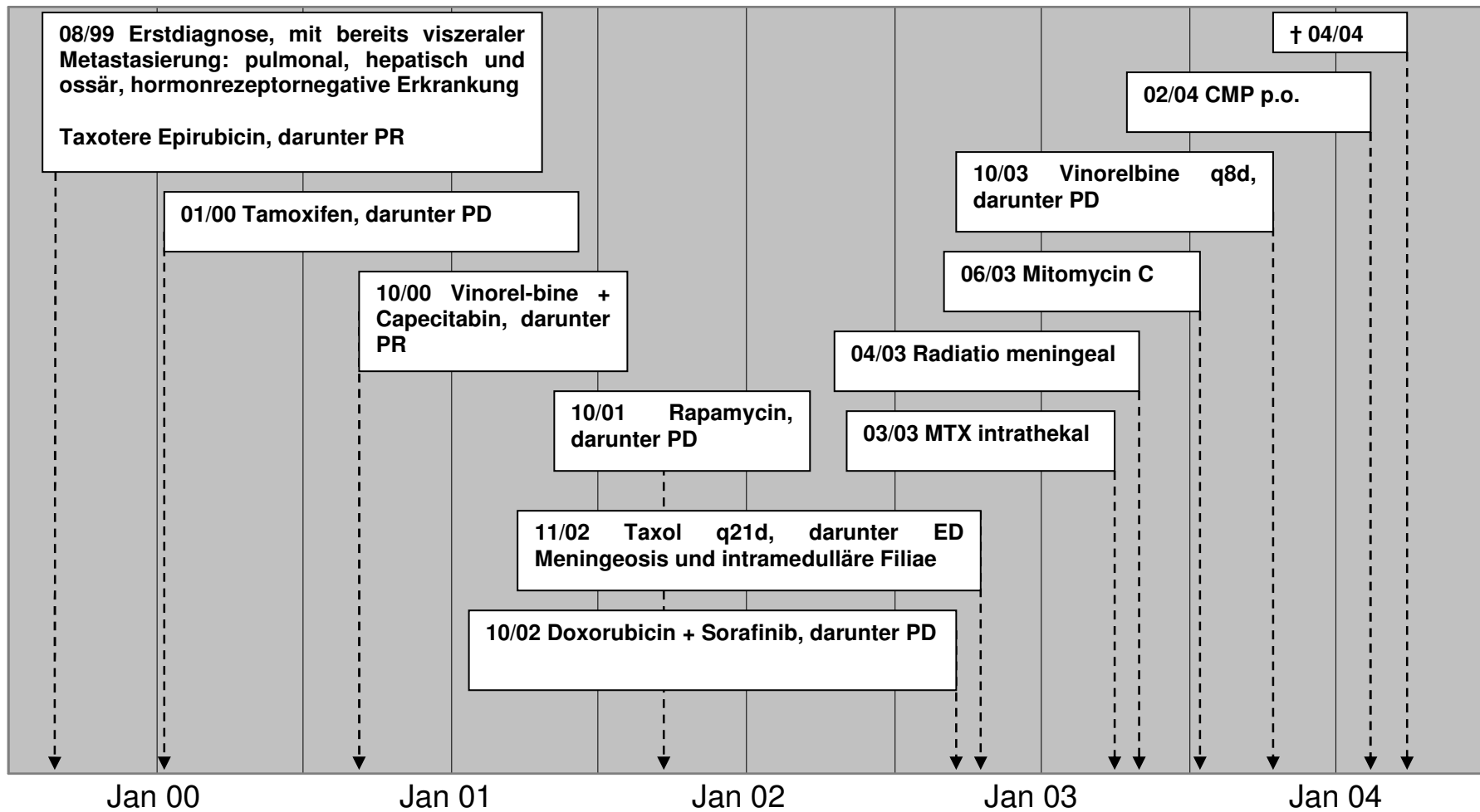
VIII Anhang

(Fallbeispiele zu Patientinnen mit Langzeitüberleben in Form von Querformat-Grafiken, siehe Folgeseite)



Erläuterung: MR = minor response, PR = partial response, SD = stable disease, SI = serological improvement (Tumormarkerabfall)

Abbildung 9 Fallbeispiel einer 50-jährigen Patientin (Alter bei Diagnose erster Metastasierung) mit hormonrezeptor-positivem, initial ausschließlich ossär manifestiertem metastasierendem Mammakarzinom



Erläuterung: MR = minor response, PR = partial response, SD = stable disease, SI = serological improvement (Tumormarkerabfall)

Abbildung 10 Fallbeispiel einer 59jährigen Patientin (Alter bei Diagnose erster Metastasierung) mit hormonrezeptor-negativem, bei Erstdiagnose bereits viszeral metastasiertem Mammakarzinom

IX Danksagung

Mein besonderer Dank gilt folgenden Personen:

Herrn Professor Dr. Siegfried Seeber, der mir als mein Doktorvater jederzeit mit einem offenen Ohr und wertvollen Ratschlägen zur Seite stand,

Frau Dr. Anja Welt, die mich motivierte, diese Arbeit anzufertigen, mir bei großen und kleinen Problemen aller Art jegliche benötigte Hilfe zukommen ließ und sehr viel Zeit in die Betreuung meiner Arbeit investierte,

Frau Dr. Catrin Lehnerdt, die den Aufbau der Datenbank initiierte,

Meinen Eltern für ihre jahrelange Unterstützung meiner Aus- und Weiterbildung,

Axel, Ben und Lynn für ihre Geduld während der Fertigstellung dieser Arbeit.

X Lebenslauf

Persönliche Angaben:	Heike Steiniger	
	geb. am 29. November 1971 in Essen	
Wohnort:	Essen	
Familienstand:	ledig	
Staatsangehörigkeit:	deutsch	
Schulbildung:	1978-1982	Grundschule Schönebeck, Essen
	1982-1991	Gymnasium Borbeck, Essen
	1988-1989	Eden Valley Watkins High School, Minnesota, USA
Hochschulausbildung:	1991-1998	Studium der Humanmedizin an der Universität Gesamthochschule Essen
Beruflicher Werdegang:	1999-2007	Ärztin im Praktikum bzw. Assistenzärztin in der Inneren Klinik und Poliklinik (Tumorforschung) des Universitäts- klinikums Essen
	2002	Rotationsassistentin in der Medizinischen Klinik des Universitätsklinikums Essen
	2003-2005	Rotationsassistentin in der Ruhrlandklinik Essen Heidhausen
	Seit 2007	Assistenzärztin in der Klinik für Hämatologie des Universitätsklinikums Essen
Facharztprüfungen:	2006	Facharztprüfung Innere Medizin
	2007	Facharztprüfung Internistische Onkologie und Hämatologie